



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

DOWM.4131.3.2026

Data ukończenia: 13.05.2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)².

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: UCB Pharma S.A., VEDIM Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

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

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

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)².

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Medison Pharma Sp. z o.o., Alexion Europe SAS).

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Medison Pharma Sp. z o.o., Alexion Europe SAS)

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025r., poz. 907)².

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Medison Pharma Sp. z o.o., Alexion Europe SAS).

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)

² podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907).

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ABN	Association of British Neurologists
AChR	receptor acetylocholino (acetylcholine receptor)
AChR-MG	miastenia gravis z przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholino (anti-acetylcholine receptor antibody - myasthenia gravis)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWTTC	All Wales Therapeutics and Toxicology Centre
AWMF	Arbeitsgemeinschaft Der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BC	analiza podstawowa (base case)
CCA	analiza konsekwencji kosztów (cost-consequences analysis)
CAD	dolar kanadyjski (Canadian Dollar)
CDA-AMC	Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
EFG	efgartigimod
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FcRn	noworodkowy receptor Fc (neonatal Fc receptor)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GKS	glikokortykosteroidy
gMG	Uogólniona miastenia (generalized Myasthenia Gravis)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HNS	Hellenic Neurological Society
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem (Health-Related Quality of Life)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVIG	immunoglobulina ludzka podawana dożylnie
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
LRP 4	Białko związane z receptorem LDL typu 4 (low density lipoprotein receptor-related protein 4)
MD	różnica średnich (mean difference)
MG	miastenia (myasthenia gravis)
MG-ADL	ocena czynności dnia codziennego u chorych z miastenią (myasthenia gravis activities of daily living)
MGC	złożona skala oceny miastonii (Myasthenia Gravis Composite)
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America
MSE	minimalne nasilenie objawów (minimal symptom expression);
MuSK	mięśniowa swoista kinaza tyrozyny (muscle-specific tyrosine kinase)
MuSK-MG	miastenia gravis z przeciwciałami przeciwko swoistej dla mięśni kinazie tyrozynowej (Muscle-specific tyrosine kinase - Myasthenia gravis)

MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	analiza sieciowa (Network Meta-Analysis)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
oMG	uogólniona miastenia oczna (ocular myasthenia gravis)
OR	iloraz szans (odds ratio)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PE	plazmafereza
PLC	placebo
PM	przełom miasteniczny
PNS	Portuguese Consensus Guidelines
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
QMG	skala ilościowa oceny miastennii (Quantitative Myasthenia Gravis)
RAW	rawulizumab
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RTX	rytuksymab
SA	analiza wrażliwości (sensitivity analysis)
SCIg	immunoglobuliny podawane podskórną (Subcutaneous Immunoglobulin)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SoC	terapia standardowa (standard of care)
SUCRA	pole powierzchni pod krzywą (surface under the cumulative ranking curve)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa refundacji	o ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907)
Ustawa świadczeniach	o ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZILU	zilukoplan
ZN	Zorginstituut Nederland.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku.....	7
2. Kluczowe informacje i wnioski.....	8
3. Problem decyzyjny	14
3.1. Technologia wnioskowana.....	14
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	15
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	28
4. Ocena analizy klinicznej.....	30
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	30
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia.....	30
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.1.2. Ocena badań	33
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników.....	35
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	36
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	36
4.2.2. Wyniki analizy skuteczności – badania RWE	39
4.2.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	41
5. Ocena analizy ekonomicznej.....	44
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	44
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	44
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	44
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	48
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	48
5.2.2. Wyniki analizy progowej	49
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości.....	51
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	52
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej.....	53
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	55
6. Ocena analizy wpływu na budżet	57
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet.....	57
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	57
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	57
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	58
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	58
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	59
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	60
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet	61

6.3.2.	Obliczenia własne Agencji.....	62
7.	Uwagi do zapisu programu lekowego.....	64
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	65
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	75
10.	Źródła	78

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 13.01.2026
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2202.2025.14.JWI
PLR.4500.2202.2025.15.JWI
PLR.4500.2202.2025.15.JWI

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Zilbrysq (zilucoplanum), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 16,6 mg, 1 ml, GTIN: 05413787222278;
 - Zilbrysq (zilucoplanum), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 23 mg, 1 ml, GTIN: 05413787222285;
 - Zilbrysq (zilucoplanum), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 32,4 mg, 1 ml, GTIN: 05413787222292.
- Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego B.157 „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (ICD-10: G70.0)”

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie

Grupa limitowa:

- Nowa grupa limitowa

Proponowana cena zbytu netto:

- Zilbrysq (zilucoplanum) 16,6 mg: [REDACTED]
- Zilbrysq (zilucoplanum) 23 mg: [REDACTED]
- Zilbrysq (zilucoplanum) 32,4 mg: [REDACTED]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny
UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgia

Wnioskodawca
VEDIM Sp. z o.o.
ul. Kruczkowskiego 8
00-380 Warszawa

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Zilbrysq (zilucoplanum) w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce w opakowaniach 16,6 mg, 23 mg, 32,4 mg we wskazaniu: leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii w ramach istniejącego programu lekowego „B.157 Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0)” oraz dodatkowe rozważenie skutków klinicznych i ekonomicznych wynikających z wprowadzenia ujednolicenia kryterium dotyczącego terapii rytuksymabem, efgartigimodem alfa, rawulizumabem oraz zilucoplanem.

Zarejestrowane wskazanie Zilbrysq obejmuje stosowanie w terapii dodanej w leczeniu uogólnionej miastonii (gMG, ang. *generalized Myasthenia Gravis*) u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR). Proponowany program lekowy wprowadza dodatkowe kryteria kwalifikacji (m.in. całkowity wynik w skali dotyczącej czynności życia codziennego w miastonii [MG-ADL, ang. *Activities of Daily Living*] ≥ 6 , w tym minimum 50% uzyskanych punktów z objawów pozaocznych czy występowanie objawów choroby pomimo leczenia miastonii, dla których w historii interwencji farmakologicznych odnotowano leczenie immunosupresyjne kortykosteroidami doustnymi przez co najmniej 6 miesięcy czy stosowanie dwóch leków z klasy niesteroidowych leków immunosupresyjnych), co zawęży populację pacjentów względem wskazania rejestracyjnego.

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

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

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Zilbrysq (zilucoplanum)

Opakowanie	Wariant	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 16,6 mg, 1 ml	Bez RSS						
	Z RSS						
roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 23 mg, 1 ml	Bez RSS						
	Z RSS						
roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 32,4 mg, 1 ml	Bez RSS						
	Z RSS						

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

^ obliczenia własne Agencji.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 03.03.2026 r., znak DOWM.4131.3.2026.2.KGr. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 01.04.2026 r.

Problem zdrowotny

Definicja

Miastenia (MG, ang. *myasthenia gravis*, łac. *myasthenia gravis pseudoparalityca*) (ICD-10 G70.0), jest nabytą chorobą autoimmunologiczną, cechującą się występowaniem autoprzeciwciał przeciw białkom złącza nerwowo-mięśniowego – receptorowi acetylocholino (AChR) i receptorowej kinazie tyrozynowej swoistej dla mięśni (MuSK, ang. *muscle, skeletal, receptor tyrosine kinase*) lub – rzadziej – białku związanemu z receptorem LDL typu 4 (LRP 4, ang. *low density lipoprotein receptor-related protein 4*) i innym białkom (Szczeklik 2023).

Około 85% pacjentów ma patogenne przeciwciała klasy IgG skierowane przeciwko receptorowi acetylocholin (AChR). U około 10% polskich pacjentów z uogólnioną miastenią stwierdza się przeciwciała klasy IgG przeciwko MuSK.

Miastenia jest jedną z najczęściej występujących w populacji chorób rzadkich z grupy chorób nerwowo-mięśniowych. Choroba może zaczynać się w dowolnym wieku, od wczesnego dzieciństwa, po późną starość. Dla większości chorych jest chorobą przewlekłą, która wymaga leczenia przez całe życie. Miastenia ma wiele objawów o różnym nasileniu, a w jej przebiegu może dojść do przełomu miastenicznego, który jest stanem zagrożenia życia (APD Wnioskodawcy).

U większości chorych z klinicznymi objawami miastении diagnozę można potwierdzić za pomocą testów serologicznych na obecność swoistych dla tej choroby przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin (przeciwciała anty-AChR), przeciwciał przeciwko swoistej dla mięśni kinazie tyrozynowej (przeciwciała anty-MuSK) lub przeciwciał przeciwko białku związanemu z receptorem lipoproteiny o niskiej gęstości 4 (anty-LRP4) (APD Wnioskodawcy).

Epidemiologia

Miastenia jest chorobą rzadką. Częstość występowania wynosi 50-125/mln, roczna zapadalność – 2-4/mln. Szczyty zachorowań przypadają przed 40 r. ż. (częściej w przypadku kobiet) oraz po 60 r.ż. (częściej u mężczyzn). MG rozpoczynająca się do 50. r.ż. nazywana jest MG o wczesnym początku, po 50. r.ż. zaś – o późnym początku. Zachorowania w wieku dziecięcym stanowią mniej niż 10% nowych rozpoznań. Wśród osób starszych wzrasta częstość zachorowań na MG seropozytywną (APD Wnioskodawcy).

Według opinii prof. dr hab. Anny Kostery-Pruszczyk, kierownika Kliniki Neurologii UCK WUM obecna liczba chorych z uogólnioną miastenią (gMG) i dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin (AChR) wynosi ok. 6100 (8500 łącznie z dziećmi i osobami z miastenią oczną), liczba nowych zachorowań na MG o wczesnym początku (<50 lat) – 0,80/100 000, a na MG o późnym początku (LOMG) – 4,98/100 000. Ponadto wg eksperta odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją to 3% (szacunek dotyczy łącznie wszystkich leków w programie przeznaczonych do leczenia uogólnionej AChR-MG), zgodnie z kryteriami programu B.157.

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

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

Parametr	2021	2022	2023	2024	2025
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: G70.0	3 423	4 068	4 621	5 164	5 792

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

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

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

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

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

Substancja czynna	2024	2025
efgartigimod	5	44
rytuksymab	11	87
rawalizumab	-	29

Alternatywne technologie medyczne

W analizach wnioskodawcy u chorych z przeciwciałami anty-AChR jako komparatory dla zilucoplanu przyjęto, efgartigimod i rawulizumab oraz placebo (komparator dodatkowy) dodane do terapii standardowej (SoC, ang. *standard of care*), dopasowanej indywidualnie do potrzeb pacjenta.

Terapia standardowa obejmuje leczenie farmakologiczne prowadzone z wykorzystaniem refundowanych leków dostępnych w aptece na receptę, stosowanych zgodnie z zakresem zarejestrowanych wskazań lub w określonych wskazaniach refundacyjnych. W ramach wykazu A1 stosowane są: inhibitory acetylocholinesterazy: bromek pirydostrygminy, glikokortykosteroidy: prednizolon i prednizon, niesteroidowe leki immunosupresyjne: azatiopryna, takrolimus, metotreksat, cyklosporyna, cyklofosfamid, mykofenolan mofetylu

W opinii Analityków za właściwe komparatory dla analizowanej technologii we wnioskowanym wskazaniu uznano fgartigimod alfa+SoC, rawulizumab+SoC oraz rytukymab+SoC. Wytyczne kliniczne (PNS 2026, ABN 2025, HNS 2025, AWMF 2024, Gilhus 2024) oraz zapisy PL B.157 wskazują na możliwość zastosowania rytukusmabu również u pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino. W związku z powyższym, zdaniem analityków Agencji, obok efgartigimodu i rawulizumabu, zasadnym jest uwzględnienie rytukusmabu jako komparatora w przedmiotowym wniosku.

Uwzględnienie rytukusmabu jako komparatora jest spójne z opinią NFZ.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie jednego eksperta klinicznego: prof. dr hab. Anny Kostery-Pruszczyk, kierownika Kliniki Neurologii UCK WUM oraz dwóch przedstawicieli stowarzyszeń pacjenckich: pani Moniki Andrzejczak, członka stowarzyszenia Miastenia Gravis – Face to Face oraz pani Renaty Machaczek, przedstawiciela stowarzyszenia Gioconda. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

W opinii pani profesor subpopulacjami, która nie skorzystała ze stosowania ocenianej technologii są pacjenci seronegatywni (tj. pacjenci bez przeciwciał AChR, MuSK, ale nadal spełniający określone kryteria diagnostyczne MG) oraz MUSK-dodatni. Jako populację mogącą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii wskazano populację uwzględnioną w kryteriach programu, potencjalnie także pacjentów bez hospitalizacji ratunkowych, ale wymagających leczenia glikokortykoidami z istotnymi powikłaniami takiej terapii.

W opinii przedstawicieli Miastenia Gravis – Face to Face oraz Gioconda obecna terapia standardowa niewystarczająco kontroluje chorobę. Dostęp do nowoczesnych terapii, uwzględnionych w programie zdrowotnym B.157, jest utrudniony przez liczne kryteria kwalifikacyjne oraz ograniczoną liczbę osób włączanych do programu. Dodatkowymi obciążeniami dla pacjentów są częste hospitalizacje, wynikające ze sposobu podawania części leków biologicznych oraz następstwa przewlekłego stosowania immunosupresji. Jako rozwiązania ww. problemów pacjentów chorujących na MG w Polsce przedstawiciele fundacji wskazali zwiększenie dostępności nowoczesnych terapii poprzez rozszerzenie programu lekowego o kolejne opcje terapeutyczne, złagodzenie części kryteriów kwalifikacyjnych do programów lekowych oraz zmniejszenie konieczności hospitalizacji związanej z podawaniem leków biologicznych. Dodatkowo, przedstawiciele podkreślają istotność zwiększenia liczby ośrodków realizujących programy lekowe w miastach oraz wprowadzenie bardziej elastycznych schematów monitorowania pacjentów leczonych nowoczesnymi terapiami. Wprowadzenie nowych terapii powinno być ich zdaniem rozpatrywane zarówno w kontekście efektywności klinicznej, jak i poprawy organizacji opieki nad pacjentami.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Zilukoplan vs. efgartigimod/rawulizumab

Nie odnaleziono badań pierwotnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania zilukoplanu w porównaniu do efgartigimodu lub rawulizumabu.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono: dwa przeglądy systematyczne: Chen 2023 i Sacca 2023. Dodatkowo przedstawiono wyniki analizy MAIC dla porównania zilukoplanu z rawulizumabem udostępnione przez wnioskodawcę.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono dwa badania efektywności praktycznej, w których oceniono stosowanie zilukoplanu w terapii dodanej w leczeniu uogólnionej miastonii w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (Di Martino 2025 i Di Stefano 2025).

Zilukoplan vs. efgartigimod

Wyniki opracowań wtórnych dla porównania ZILU i EFG stosowanych w terapiach dodanych do aktualnie stosownego leczenia w populacji chorych z uogólnioną miastenią są niespójne w odniesieniu do redukcji wyniku

w skali MG-ADL, wskazując na IS różnicę na korzyść ZILU (Chen 2023) lub brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami (Sacca 2023). Wykazano IS różnicę na korzyść ZILU w zakresie redukcji wyniku w skali MGC (Chen 2023) oraz brak IS różnic między ZILU i EGF w zakresie redukcji wyniku w skali QMG (Chen 2023, Sacca 2023) i skali MG-QoL-15r, służącej ocenie jakości życia (Chen 2023).

Zilukoplan vs. rawulizumab

Opracowania wtórne

Wyniki opracowań wtórnych dla porównania ZILU i RAW stosowanych w terapiach dodanych do aktualnie stosownego leczenia w populacji chorych z uogólnioną miastenią wskazują na brak IS różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w zakresie redukcji wyniku w skali MG-ADL (Chen 2023, Sacca 2023). Wyniki w zakresie redukcji wyniku w skali QMG są niespójne, wskazując na IS różnicę na korzyść ZILU (Chen 2023) lub brak istotnych statystycznie różnic między porównywanymi terapiami (Sacca 2023). Wykazano IS różnicę na korzyść ZILU w zakresie redukcji wyniku w skali MG-QoL-15r, służącej ocenie jakości życia (Chen 2023).

Analiza pośrednia MAIC – dane nieopublikowane (opracowanie udostępnione przez wnioskodawcę)

Badania efektywności praktycznej

Wyniki badania Di Stefano 2025 potwierdzają skuteczność ZILU w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w zakresie redukcji wyników w skalach MG-ADL, MGC i QMG, a także wskazują na zmniejszenie dawki prednizonu w porównaniu z wartościami wyjściowymi do 24. tygodnia. Szczegółowe wyniki w zakresie ww. punktów końcowych przedstawiono w aneksie do analiz HTA wnioskodawcy.

W badaniu Di Martino 2025 porównywano wyniki leczenia zilukoplanem, rawulizumabem oraz ekulizumabem do 42. tygodnia. Wykazano skuteczność ZILU w zakresie redukcji wyniku w skali MG-ADL, QMG i MGC oraz zmniejszenia dobowej dawki prednizonu w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Nie stwierdzono IS różnic pomiędzy wynikami redukcji wyniku MG-ADL QMG oraz MGC u chorych leczonych rawulizumabem i zilukoplanem. Nie odnotowano IS różnic w zakresie leczenia kortykosteroidami pomiędzy ramionami badania w 34 tygodniu.

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej było nieodnalezienie badań przeprowadzonych w specyficznie zdefiniowanej populacji chorych spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, nie uwzględniono rytuksymabu jako komparatora, nie przeprowadzono porównania pośredniego skuteczności zilucoplanu względem efgartigimodu alfa.

Analiza bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa wykonano na podstawie przeglądu Chen 2023, badania pierwotnego RAISE i Howard 2020, badania RWE Di Martino 2025. Nie wykazano IS różnicy między porównywanymi grupami w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych łącznie. Biegunka występowała IS częściej u pacjentów przyjmujących ZILU niż EFG. Nie wykazano IS różnicy między ZILU a RAW w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych łącznie oraz biegunki. Wśród chorych leczonych ZILU wystąpiły zdarzenia niepożądane, głównie o łagodnym nasileniu, związane z podawaniem leku: reakcja w miejscu podania, ból głowy i nudności. Najczęstsze zdarzenia niepożądane u pacjentów przyjmujących ZILU w dawce 0,3mg/kg (zgodnie z ChPL) to zdarzenia niepożądane (AEs), AEs związane z leczeniem (trAEs) oraz miejscowa reakcja po iniekcji leku.

Na stronach URPL, EMA i FDA nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa ZILU. W bazie VigiAccess (na dzień 03.05.2026) łącznie odnotowano 569 zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie stosowania ZILU; głównie były to ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania, zaburzenia układu nerwowego oraz urazy, zatrucia i powikłania zabiegowe. W bazie EudraVigilance (na dzień 11.07.2025) zgłoszono łącznie 189 zdarzeń niepożądanych, odnotowanych w trakcie stosowania produktu Zilbrysq; były to najczęściej zaburzenia układu nerwowego, ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze.

Analiza ekonomiczna

Ze względu na nieprawidłowo dobraną technikę analityczną, nieuwzględnienie w analizach rytuksymabu jako komparatora w przedmiotowym wniosku oraz sprzeczne wnioskowanie dotyczące względnej skuteczności ocenianej interwencji, wnioskowanie na podstawie przedstawionych przez wnioskodawcę w analizie ekonomicznej oszacowań jest w wysokim stopniu ograniczone.

Analiza CMA jest niewiarygodna. Wnioskodawca opiera decyzję o wykonaniu CMA na podstawie wyników opublikowanych metaanaliz sieciowych (Chen 2023 i Sacca 2023), które są niespójne i wskazują na nieistotne statystycznie różnice między porównywanymi technologiami lub istotne statystycznie różnice na korzyść ZILU. Wnioskodawca podkreśla, że przyjęto konserwatywne założenie o zbliżonej skuteczności ZILU i EFG oraz ZILU i RAW. Wyniki opublikowanych metaanaliz sieciowych nie pozwalają na przyjęcie równorzędności klinicznej (co zostało zestawione przez wnioskodawcę w zestawieniu kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania ZILU z EFG i RAW). Konserwatywne założenie o zbliżonej skuteczności nie pozwala na oszacowanie z jakimi inkrementalnymi efektami zdrowotnymi będą wiązały się koszty poniesione przez płatnika publicznego.

W analizie konsekwencji kosztów podano wyłącznie inkrementalne koszty i względne wyniki w zakresie analizowanych punktów końcowych. Nie podano wartości bezwzględnych dla analizowanych technologii.

Rytuksumab nie został uwzględniony jako komparator. Wytyczne kliniczne (PNS 2026, ABN 2025, HNS 2025, AWMF 2024, Gilhus 2024) oraz zapisy PL B.157 wskazują na możliwość zastosowania rytuksumabu we wnioskowanej populacji. W związku z powyższym, zdaniem analityków Agencji, obok EFG i RAW, zasadnym jest uwzględnienie rytuksumabu jako komparatora w przedmiotowym wniosku. Wnioskodawca został wezwany do uwzględnienia rytuksumabu na etapie uzupełnień analiz względem wymagań minimalnych, jednak podtrzymał swoje stanowisko i nie uwzględnił rytuksumabu jako komparatora.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów. AE przeprowadzono w perspektywie NFZ (analiza podstawowa) oraz z perspektywy wspólnej NFZ i świadczeniobiorcy (analiza wrażliwości) w 2-letni horyzoncie czasowym.

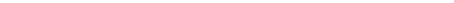


Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Oszacowania liczebności populacji docelowej oparto o [redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Zilbrysq w wariantcie podstawowym spowoduje [redacted] wydatków NFZ o ok. [redacted] w I roku i o ok. [redacted] w II roku refundacji w wariantcie z RSS oraz o ok. 5,03 mln PLN w I roku i o ok. 12,01 mln PLN w II roku refundacji w wariantcie bez RSS.

Ze względu na zawarty RSS dla obranych komparatorów przeprowadzono obliczenia własne. Zgodnie z oszacowaniem analityków Agencji, przy uwzględnieniu RSS dla komparatorów, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Zilbrysq we wnioskowanym wskazaniu, spowoduje [redacted] wydatków z perspektywy płatnika publicznego [redacted] odpowiednio

w I i II roku refundacji w wariancie bez RSS oraz  odpowiednio
w I i II roku refundacji w wariancie z RSS.

Głównym ograniczeniem analizy jest nieuwzględnienie wszystkich leków dostępnych w ramach programu lekowego (wnioskodawca przedstawił oszacowania kosztów jedynie dla dwóch z trzech terapii aktualnie refundowanych w programie lekowym, pomijając rytuksymab). Dodatkowo założenia dotyczące udziałów rynkowych poszczególnych leków w scenariuszu istniejącym oraz założeń przejęcia udziałów rynku przez wnioskowaną technologię również oparto wyłącznie na [REDACTED], bez poparcia dodatkowymi danymi lub analiza źródeł literaturowych.

Uwagi do zapisów programu lekowego

W ramach zlecenia MZ zawarto dodatkową prośbę dotyczącą rozważenia skutków klinicznych i ekonomicznych ujednolicenia zapisów programu lekowego B.157 w zakresie kryteriów kwalifikacji tj. „całkowity wynik w skali dotyczącej czynności życia codziennego w miastennii MG-ADL ≥ 5 , w tym minimum 50% uzyskanych punktów z objawów pozaoocznych – dotyczy terapii rytuksymabem, efgartigimodem, rawulizumabem i zilucoplanem.”

Prof. Kostera-Pruszczyk wskazuje na zasadność ujednolicenia kryteriów programu lekowego.

Uwagi analityków Agencji

Należy zauważyć, że w badaniu rejestracyjnym RAISE jednym z kryteriów włączenia do badania był wynik MG-ADL ≥ 6 . W pozytywnej rekomendacji CDA-AMC 2025 wskazano, że pacjenci kwalifikujący się do leczenia powinni uzyskać wynik MG-ADL ≥ 6 . W Belgii, Hiszpanii i we Włoszech jednym z warunków refundacji zilucoplanu jest uzyskanie wyniku MG-ADL ≥ 6 . Dostępne dane nie pozwalają oszacować wpływu ujednolicenia zapisów na budżet płatnika.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Zidentyfikowano jedną rekomendację pozytywną (HAS 2024), trzy rekomendacje pozytywne warunkowe (CDA-AMC 2025, PBAC 2025, ZN 2024), cztery negatywne (SMC 2026, Medicinrådet 2025, NICE 2025 – draft, HAS 2024), ocenę mówiącą o braku dowodów naukowych na dodatkową korzyść terapeutyczną zilukoplanu w stosunku do standardowego leczenia) (G-BA 2024) oraz informację o braku oceny w Walii ze względu na przeprowadzaną w tym samym czasie ocenę NICE (AWTTC 2023).

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na wykazaną w badaniu rejestracyjnym istotną klinicznie poprawę nasilenia objawów gMG, poprawę jakości życia, korzystny krótkoterminowy profil bezpieczeństwa (CDA-AMC 2025, HAS 2024), niezaspokojoną potrzebę zdrowotną pacjentów z gMG i przeciwciałami anty-AChR (CDA-AMC 2025, PBAC 2025, HAS 2024, ZN 2024), a także możliwość podskórnego stosowania leku w domu (CDA-AMC 2025). W Kanadzie i Królestwie Niderlandów mimo pozytywnych rekomendacji wskazano na konieczność obniżenia ceny leku, aby uzyskać jego opłacalność kosztową (CDA-AMC 2025, ZN 2024).

W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na brak odpowiednich danych porównawczych, znaczną niepewność analizy klinicznej i ekonomicznej, brak danych długoterminowych i bardzo wysoki koszt terapii w relacji do uzyskiwanych korzyści zdrowotnych (SMC 2026, Medicinrådet 2025, NICE 2025 – draft).

Uwagi dodatkowe

W Agencji oceniany był produkt leczniczy Rystiggo (rozanoliksyzumab) w ramach programu lekowego B.157. „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastenii (ICD-10: G.70.0)” (nr BIP AOTMiT 147/2025). Populację docelową stanowili dorośli pacjenci z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał anty-AChR lub anty-MuSK, z objawami występującymi pomimo leczenia miastenii, spełniający szczegółowe kryteria kwalifikacji do PL. Rada Przejrzystości uznała za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Rystiggo we wnioskowanym wskazaniu (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 164/2025). Prezes Agencji wydał rekomendację warunkowo pozytywną (Rekomendacja nr 173/2025).

Równocześnie w Agencji oceniany jest produkt leczniczy Imaavy (nipokalimab) w zbliżonym wskazaniu (nr BIP 51/2026).

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 5. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Zilbrysq (zilucoplanum), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce 16,6 mg, 1 ml, GTIN: 05413787222278; 23 mg, 1 ml, GTIN: 05413787222285; 32,4 mg, 1 ml, GTIN: 05413787222292.
Kod ATC	L04AJ06 – Leki immunosupresyjne, inhibitory dopełniacza
Droga podania	Wstrzyknięcie podskórne
Dawkowanie	Zalecaną dawkę należy podawać w postaci wstrzyknięcia podskórnego raz na dobę, codziennie mniej więcej o tej samej porze. Całkowita dawka dobową według zakresu masy ciała: <56 kg – 16,6 mg (1 rubinowo-czerwona ampułko-strzykawka); ≥ 56 do < 77 kg – 23 mg (1 pomarańczowa ampułko-strzykawka); ≥ 77 kg – 32,4 mg (1 ciemnoniebieska ampułko-strzykawka).
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Zilukoplan jest syntetycznym peptydem makrocyklicznym obejmującym 15 aminokwasów, który hamuje działanie białka C5 układu dopełniacza poprzez podwójny mechanizm działania. Swoicie wiąże się z C5, hamując w ten sposób jego rozszczepienie przez konwertazę C5 na C5a i C5b, powodując obniżenie regulacji łączenia i aktywności cytolitycznej MAC. Ponadto, poprzez wiązanie się z grupą C5b białka C5, zilukoplan sterycznie utrudnia wiązanie C5b z C6, co zapobiega późniejszemu łączeniu się i aktywności kompleksu atakującego błonę (MAC, ang. <i>Membrane Attack Complex</i>) w przypadku powstania składnika C5b.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	1. Kryteria kwalifikacji: 1) wiek: 18 lat i powyżej; 2) rozpoznanie miastonii uogólnionej (MG, <i>myasthenia gravis</i>), według <i>Myasthenia Gravis Foundation of America</i> (MGFA): klasa II, III lub IV; 3) całkowity wynik w skali MG-działania życia codziennego (MG-ADL) a) ≥ 5, w tym minimum 50% uzyskanych punktów z objawów pozaocznych – dotyczy terapii rytuksymabem, efgartigimodem alfa albo rawulizumabem, b) ≥ 6, w tym minimum 50% uzyskanych punktów z objawów pozaocznych – <u>dotyczy terapii zilukoplanem</u>. 4) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej ChPL; 5) brak istotnych chorób współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 6) wykluczenie okresu ciąży lub karmienia piersią; 1.3 Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia rawulizumabem albo zilukoplanem 1) dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR); 2) pacjenci objawowi pomimo leczenia miastonii i w historii interwencji farmakologicznych odnotowano: a) leczenie immunosupresyjne kortykosteroidami doustnymi przez co najmniej 6 miesięcy, w tym co najmniej 3 miesiące w dawce dobowej odpowiadającej co najmniej 30 mg prednizonu (lub 0,5 mg/kg masy ciała u pacjentów z masą ciała poniżej 60 kg), b) stosowanie dwóch leków z klasy niesteroidowych leków immunosupresyjnych, w tym jeden przez co najmniej 12 m-cy, drugi co najmniej 6 m-cy, c) utrzymujące się objawy istotnie utrudniające codzienne funkcjonowanie (MGFA≥IIa) i ciężkie zaostrzenie wymagające terapii ratunkowej (IVIg lub plazmaferezy) / przełom miasteniczny w ciągu roku poprzedzającego rozpoczęcie leczenia terapią dostępną w ramach programu lekowego, lub udokumentowane przeciwwskazania do stosowania w/w terapii, lub brak tolerancji w/w terapii zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 3) brak przeciwwskazań do stosowania rawulizumabu lub zilukoplanu zgodnie z aktualną ChPL; 4) wykonanie szczepienia przeciw meningokokom, a w przypadku konieczności wdrożenia leczenia przed upływem 2 tygodni po wykonaniu szczepienia przeciw meningokokom - profilaktyka antybiotykowa. Kryteria kwalifikacji w punkcie 1 oraz 1.3. muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni dotychczas w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia rawulizumabem / zilukoplanem spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 1 grudnia 2023 r. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

	• Zilbrysq 16,6 mg - EU/1/23/1764/001, EU/1/23/1764/002; • Zilbrysq 23 mg - EU/1/23/1764/003, EU/1/23/1764/004; • Zilbrysq 32,4 mg - EU/1/23/1764/005, EU/1/23/1764/006.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Zilbrysq jest wskazany do stosowania w terapii dodanej w leczeniu uogólnionej miastonii (gMG) u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR).
Status leku sierocego	NIE. Zilbrysq został uznany za lek sierocy 18 lipca 2022 r.; jednak w październiku 2023 roku Komisja Europejska wycofała lek z unijnego rejestru leków sierocych na wniosek podmiotu odpowiedzialnego w momencie wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (PSURs, ang. <i>Periodic safety update reports</i>). Plan zarządzania ryzykiem (RMP, ang. <i>Risk Management Plan</i>). Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka.

Źródło: ChPL Zilbrysq, projekt programu lekowego B.157, EMA Zilbrysq

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

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

Wykonano również przeszukanie wolnotekstowe w wyszukiwarce internetowej Google.

Wyszukiwanie przeprowadzono w 10.04.2026 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji, to jest do wytycznych opublikowanych po 2023 r., ze względu na datę rejestracji wskazania (EMA 01.12.2023 r., FDA 17.10.2023 r.).

Odnaleziono sześć zagranicznych konsensusów ekspertów dotyczących leczenia miastonii, w tym uogólnionej miastonii gMG u pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (PNS 2026, ABN 2025, HNS 2025, AWMF 2024, De Bleecker 2024, Gilhus 2024). W związku z brakiem aktualnych polskich zaleceń, do przeglądu włączono również rozdział zawierający wytyczne terapeutyczne w miastonii pochodzący z Raportu Miastenia z 2023 r.

Wszystkie wytyczne zgodnie wskazują, że leczeniem objawowym pierwszego rzutu w MG są inhibitory acetylocholinesterazy, głównie pirydostrymina. W przypadku braku wystarczającej kontroli objawów choroby, leczeniem immunosupresyjnym pierwszego wyboru są glikokortykosteroidy. W celu ograniczenia długotrwałej ekspozycji na steroidy zaleca się wczesne włączenie klasycznych niesteroidowych leków immunosupresyjnych, spośród których azatiopryna jest najczęściej rekomendowanym lekiem pierwszego wyboru. Niektóre wytyczne wskazują, że ww. postępowanie w zakresie leczenia podstawowego może być stosowane niezależnie od statusu przeciwciał (PNS 2026, HNS 2025, AWMF 2024).

W przypadku utrzymywania się aktywności choroby pomimo leczenia objawowego i standardowej immunosupresji, u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką uogólnioną MG można rozważyć zastosowanie terapii celowanych, stosowanych jako leczenie dodane (*add-on*), obejmujących antagonistów receptora FcRn lub inhibitory dopełniacza C5 (PNS 2026, AWMF 2024, ABN 2025, HNS 2025, Gilhus 2024, De Bleecker 2024). Zilukoplan wymieniany jest jako jeden z inhibitorów dopełniacza C5 przeznaczony do stosowania u dorosłych pacjentów z gMG i przeciwciałami anty-AChR, z utrzymującą się aktywnością choroby mimo leczenia standardowego (PNS 2026, AWMF 2024, ABN 2025, HNS 2025, De Bleecker 2024).

Większość konsensusów ekspertów (5 z 6) dopuszcza możliwość zastosowania rytuksymabu u pacjentów z gMG z przeciwciałami anty-AChR (PNS 2026, ABN 2025, HNS 2025, AWMF 2024, Gilhus 2024). Rytuksymab może być rozważany już na etapie rozpoczynania leczenia steroidami, u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim

przebiegiem choroby w celu ograniczenia ekspozycji na glikokortykosteroidy (ABN 2025, PNS 2026), a także przypadku braku odpowiedzi lub nietolerancji standardowych leków immunosupresyjnych (PNS 2026, HNS 2025). Wytyczne niemieckie wskazują rytuksymab jako terapię pierwszego wyboru modyfikującą przebieg choroby, jednocześnie zaznaczając brak jego rejestracji w leczeniu MG niezależnie od statusu przeciwciał (AWMF 2024).

U pacjentów z gMG z przeciwciałami anti-AChR zalecane jest rozważenie wykonania tymektomii, najlepiej we wczesnym okresie choroby jako element długofalowej strategii leczenia (Raport Miastenia 2023, AWMF 2024, ABN 2025, PNS 2026, Gilhus 2024, De Bleecker 2024).

W raporcie nie uwzględniono wytycznych praktyki klinicznej opracowanych w Izraelu (NGI 2025) oraz Arabii Saudyjskiej (SANEM 2025), ponieważ mają one charakter krajowy/lokalny i nie posiadają zasięgu międzynarodowego. Rekomendacje te odzwierciedlają specyfikę krajowych systemów ochrony zdrowia oraz uwarunkowania organizacyjne i refundacyjne odmienne od realiów europejskich a przedstawione w nich schematy postępowania mogą nie odpowiadać aktualnej praktyce klinicznej ani dostępności terapii w Europie.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Raport Miastenia 2023 Polska <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji <u>Źródło finansowania:</u> raport został opracowany dzięki grantom naukowym firm: AstraZeneca, Medison, Roche i UCB	Miastenia jako problem kliniczny i społeczny – wyzwania dla optymalizacji opieki nad pacjentem w Polsce Raport został opracowany pod patronatem: Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, Krajowego Forum Orphan, Polskiego Towarzystwa Chorób Nerwowo-Mięśniowych, Stowarzyszenia Osób Dotkniętych Chorobami Nerwowo-Mięśniowymi „Kameleon”, Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Miastenię Gravis „Gioconda”. Wytyczne terapeutyczne w miastении (Anna Kostera-Pruszyk) <u>Leczenie objawowe</u> Do leczenia objawowego MG stosuje się leki z grupy inhibitorów acetylocholinesterazy. • Lek pierwszego wyboru u dorosłych: bromek pirydostygminy (Mestinon). Dawka: 3-5 × 60 mg/dz.; maks. 8-10 tabl./dobę; zwykle 240-300 mg/dz. Przy dobrej odpowiedzi na leczenie brak konieczności włączania immunosupresji. • U niewielkiego odsetka pacjentów z MG występują objawy cholinergiczne, wtedy alternatywą jest chlorek ambenonium (Mytelase) w tabletkach po 10 mg. U pacjentów z MuSK-MG często występuje nietolerancja leków antycholinesterazowych. <u>Leczenie immunosupresyjne (IS) I linii</u> Wskazania: - nasilone objawy opuszkowe lub uogólnione, - przełom miasteniczny/zagrażający przełom, - brak poprawy mimo ≥4-5 tabl./dz. pirydostygminy. • Lek pierwszego wyboru: glikokortykosteroidy (GKS). Dawka początkowa 15-20 mg prednizonu rano, stopniowe zwiększanie do dawki skutecznej (zwykle ≤1 mg/kg mc.). Leczenie zwykle trwa od 6 do 12 miesięcy, czasem jest wieloletnie/dożywotnie. Rozpoczęcie kuracji od razu od dużej dawki GKS lub gwałtowne zmniejszenie dawki może prowadzić do gwałtownego pogorszenia. <u>Leczenie immunosupresyjne II linii</u> Stosowane, gdy GKS są przeciwwskazane, nieskuteczne, źle tolerowane lub powodują nawrót objawów przy redukcji dawki. Wskazaniem do takiego leczenia są m.in. cukrzyca lub otyłość stwierdzone u chorego z MG. Leki II linii: • azatiopryna (najczęściej stosowana; 2-3 mg/kg mc.; efekt po 6-12 mies.). • mykofenolan mofetylu, • metotreksat, • cyklosporyna A, • cyklofosfamid, • takrolimus. Zwykle stosowane łącznie z niską dawką GKS, monoterapia możliwa przy przeciwwskazaniach do GKS lub braku zgody pacjenta na leczenie. <u>Leczenie operacyjne – tymektomia (pierwszy zabieg, który można uznać za leczenie przyczynowe)</u> Wskazania: - uogólniona seropozytywna MG (AChR+) o wczesnym początku – w ciągu pierwszych lat choroby, - obecność grasiczaka – bez względu na nasilenie objawów choroby. Nie zaleca się: - w miastении ocznej bez grasiczaka, - w MuSK-MG. U chorych z dużym nasileniem objawów MG przed operacją konieczne może być szybkie ustabilizowanie stanu neurologicznego plazmaferezami (PE) lub immunoglobuliną ludzką podawaną dożylnie (IVIG).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	W MG bez grasiczaka uzasadnione może być odroczenie terminu operacji do czasu ustabilizowania stanu neurologicznego doustnymi lekami immunosupresyjnymi lub IVIG. <u>Leczenie MuSK-MG</u> Pacjenci często nie tolerują leków objawowych – antycholinesterazowych – wystąpienie objawów cholinergiczych. Postępowanie terapeutyczne: • GKS w monoterapii lub w połączeniu z lekiem immunosupresyjnym, ale bez leku objawowego. • rytuksymab • PE często skuteczniejsza niż IVIG w zaostrzeniach. • IVIG <u>Leczenie przełomu miastenniczego (PM) i zagrażającego przełomu miastenniczego (zPM)</u> Chory w PM wymaga hospitalizacji na OIT, respiratoroterapii, leczenia towarzyszącej infekcji oraz innych działań ratujących życie. Zarówno w PM, jak i zPM konieczne jest także leczenie zmierzające do szybkiej stabilizacji lub poprawy stanu neurologicznego. • IVIG – częściej stosowane, dawka: 2 g/kg mc. na kurację, wskazane może być podawanie więcej niż jednego cyklu IVIG; • PE – możliwa szybsza poprawa niż w przypadku IVIG, • równocześnie rozpoczęcie lub eskalacja leczenia doustnymi lekami immunosupresyjnymi i GKS, aby zapobiec nawrotowi PM. W rozdziale „Badania kliniczne i nowe terapie w miastennii” zilukoplan jest wymieniany jako jeden z leków w procesie rejestracji lub w trakcie badań. Z badania klinicznego III fazy RAISE wynika, że zilukoplan zapewnia szybkie i istotne klinicznie zmniejszenie nasilenia objawów gMG u pacjentów z przeciwciałami anty-AChR, osiągając poprawę w skali MG-ADL już od pierwszego tygodnia leczenia i przewagę nad placebo w 12. tygodniu (–2,12 punktu; $p<0,001$). Badanie wykazało także istotną poprawę wszystkich kluczowych drugorzędowych punktów końcowych (QMG, MGC, MG-QoL15r) przy korzystnym i dobrze tolerowanym profilu bezpieczeństwa. <i>Nie wskazano siły zaleceń ani jakości dowodów.</i>
Konsensus ekspertów PNS 2026 Portugalia <i>Konflikt interesów: autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów</i> <i>Źródło finansowania: brak finansowania</i>	Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia MG <u>Leczenie objawowe</u> • Pyridostygmina powinna być stosowana w początkowej fazie leczenia u wszystkich pacjentów z objawową miastenią gravis (MG), niezależnie od ciężkości choroby oraz statusu przeciwciał. • U pacjentów otrzymujących jednocześnie leczenie immunosupresyjne zaleca się, aby odstawienie tych leków było poprzedzone skutecznym odstawieniem pyridostygminy, ponieważ tolerancja jej odstawienia bez pogorszenia klinicznego wskazuje na osiągnięcie celów terapeutycznych. • U pacjentów bezobjawowych należy rozważyć stopniową redukcję dawki pyridostygminy (np. zmniejszanie o 30–60 mg tygodniowo) aż do całkowitego odstawienia. • U pacjentów w przełomie miastennicznym, wymagających inwazyjnej wentylacji mechanicznej, pyridostygminę należy czasowo odstawić ze względu na ryzyko nasilonego wydzielania oskrzelowego oraz skurczu oskrzeli. • Nie zaleca się stosowania innych leków w leczeniu objawowym MG. <u>Podtrzymujące leczenie immunosupresyjne</u> • Leczenie immunosupresyjne należy rozważyć u pacjentów z łagodnymi, lecz uciążliwymi objawami klinicznymi, w tym u pacjentów z ocną postacią miastennii (oMG), jeżeli nie udaje się osiągnąć celów terapeutycznych przy stosowaniu samej pyridostygminy. • Leczenie immunosupresyjne należy wdrożyć od początku u pacjentów z umiarkowanymi (klasa III MGFA) lub ciężkimi (klasa IV MGFA) objawami uogólnionymi, a także u pacjentów w przełomie miastennicznym (MGFA klasa V), ponieważ trwała kontrola choroby jest mało prawdopodobna przy stosowaniu wyłącznie pyridostygminy oraz klasycznych, szybko działających terapii immunomodulujących. Przewlekła terapia kortykosteroidami • Kortykosteroidy są najskuteczniejszym doustnym lekiem immunosupresyjnym w MG i powinny być stosowane jako leczenie pierwszego rzutu. • Należy zachować szczególną ostrożność przy przewlekłym stosowaniu u pacjentów z podwyższonym ryzykiem poważnych działań niepożądanych, tj. jaskra, osteoporoza czy cukrzyca z niewyrównaną glikemią. • Oczna MG, łagodna uogólniona MG oraz umiarkowana uogólniona MG bez zajęcia opuszkowego (klasy MGFA I, IIa, IIb i IIIa): prednizolon 10 mg/dzień, zwiększając co 5–7 dni do 1 mg/kg/dzień, utrzymanie dawki 4–8 tygodni, następnie stopniowe zmniejszanie. • Umiarkowana uogólniona MG z zajęciem opuszkowym, ciężka uogólniona MG oraz przełom miastenniczny (klasy MGFA IIIb–V): hospitalizacja, IVIG/plazmafereza, prednizolon 1–1,5 mg/kg/dzień, utrzymanie dawki 4–8 tygodni. <u>Tradycyjne niesteroidowe leki immunosupresyjne (NSI)</u> • NSI stosuje się w monoterapii, gdy kortykosteroidy są przeciwwskazane (lub odrzucane przez pacjenta). • Stosowanie tradycyjnego NSI od początku leczenia, w skojarzeniu z kortykosteroidami: ○ gdy istnieje wysokie ryzyko działań niepożądanych steroidów wynikające z chorób współistniejących (np. cukrzyca, osteoporoza, jaskra), ○ gdy lekarz prowadzący uzna, że uzyskanie odpowiedniej kontroli choroby za pomocą monoterapii prednizolonem w bezpiecznej dawce jest mało prawdopodobne.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- Stosowanie tradycyjnego NSI jako leczenia dodanego u pacjentów leczonych kortykosteroidami: - w przypadku wystąpienia działań niepożądanych steroidów, które są klinicznie istotne dla pacjenta i/lub lekarza, - gdy odpowiedź kliniczna jest niewystarczająca po leczeniu kortykosteroidami trwającym odpowiednio długo i w odpowiedniej dawce (do 1 mg/kg mc./dobę przez co najmniej 6–8 tygodni), - w razie nawrotu objawów podczas redukcji dawki prednizolonu do 7,5 mg/dobę lub mniej. Wybór leku - W MG tradycyjne NSI pełnią głównie rolę terapii wspomagającej, ukierunkowanej na utrzymanie efektu leczenia o wysokiej skuteczności, których długotrwałe stosowanie jest ograniczone względami bezpieczeństwa (kortykosteroidy) lub logistycznymi (nowe immunosupresanty, IVIG, plazmafereza). - Nie przewiduje się dodatkowych korzyści z sekwencyjnego stosowania więcej niż dwóch tradycyjnych NSI, jeżeli każdy z nich został odstawiony z powodu nieskuteczności mimo odpowiedniej dawki i czasu leczenia. - Azatiopryna i mykofenolan mofetylu stanowią leki pierwszego wyboru wśród tradycyjnych NSI – zarówno w ocznej, jak i uogólnionej postaci MG. Metotreksat może być rozważany jako alternatywa. - Wybór leku powinien być indywidualizowany, z uwzględnieniem chorób współistniejących, potencjalnych interakcji lekowych oraz oczekiwanej szybkości działania. - W obecnych standardach leczenia cyklofosfamid, cyklosporyna oraz takrolimus nie powinny być stosowane w leczeniu MG. Rytuksymab - Miastenia z przeciwciałami anti-MuSK: rytuksymab jest zalecany we wszystkich przypadkach, w których kortykosteroidy są nieskuteczne, nietolerowane lub odrzucane przez pacjenta. - Miastenia z przeciwciałami anti-AChR: rytuksymab może być rozważany w następujących sytuacjach: - w łagodnej uogólnionej MG (MGFA klasa II): - jako leczenie dodane, gdy skuteczność kortykosteroidów jest niewystarczająca, - zamiast kortykosteroidów (w przypadku odmowy lub braku współpracy), gdy leczenie pierwszego rzutu – obejmujące odpowiednią dawkę pyridostygminy oraz tradycyjnego NSI – jest nieskuteczne; - w umiarkowanej uogólnionej MG z zajęciem opuszkowym (MGFA IIIb) lub ciężkiej MG (MGFA IVa–IVb) – jako możliwe leczenie pierwszego rzutu, gdy pacjent odmawia kortykosteroidów lub nie przestrzega zaleceń; - w przełomie miastenicznym (MGFA V) – jako możliwe leczenie pierwszego rzutu w przypadku odmowy leczenia lub braku przestrzegania zaleceń dotyczących ich stosowania kortykosteroidów, po uzyskaniu początkowej odpowiedzi na IVIG lub plazmaferezę. W tym kontekście stężenia IgG powinny być zbliżone do wartości prawidłowych przed rozpoczęciem terapii rytuksymabem. - Leczenie powinno być powtarzane w następujących sytuacjach: - W przypadku uzyskania wystarczającej odpowiedzi klinicznej można rozważyć ponowne zastosowanie leczenia wyłącznie w razie nawrotu objawów klinicznych. Takie postępowanie wymaga jednak ścisłej obserwacji klinicznej oraz zapewnienia pacjentowi szybkiego dostępu do zespołu medycznego natychmiast po pojawieniu się pierwszych objawów nawrotu choroby. - Jeżeli początkowa odpowiedź kliniczna jest częściowa, leczenie może zostać powtórzone w momencie pogorszenia stanu klinicznego, pod warunkiem, że od podania ostatniej dawki upłynął minimalny odstęp wynoszący około 6 miesięcy. - Jeżeli odpowiedź kliniczna nie jest istotna, można rozważyć drugi cykl leczenia, ewentualnie z zastosowaniem wyższej dawki, u pacjentów z łagodną uogólnioną MG (klasy MGFA IIa lub IIb) albo umiarkowaną MG bez zajęcia opuszkowego (MGFA IIIa). - W przypadkach cięższych postaci choroby preferowane jest przejście na terapię o wyższej spodziewanej skuteczności, tj. inhibitory dopełniacza C5 lub antagoniści receptora FcRn. <u>Antagoniści receptora FcRn oraz inhibitory dopełniacza C5</u> - Inhibitory czynnika C5 (C5i) oraz antagoniści receptora FcRn (aFcRn) powinny być stosowane przede wszystkim w sytuacjach klinicznych wymagających wysokiej skuteczności terapii oraz szybkiej poprawy stanu klinicznego. - Stosowanie tych leków jest zalecane – preferencyjnie jako terapia pomostowa (ang. <i>bridging therapy</i>) – w następujących wskazaniach: - u pacjentów z łagodną uogólnioną MG (MGFA IIa lub IIb) albo umiarkowaną MG bez zajęcia opuszkowego (MGFA IIIa), bez istotnej poprawy klinicznej (tj. ≥ 2-punktowej redukcji w skali MG-ADL lub ≥ 3-punktowej redukcji w skali MG Composite) po co najmniej dwóch cyklach leczenia rytuksymabem, niezależnie od wcześniej stosowanych terapii; - u pacjentów z umiarkowaną MG z zajęciem opuszkowym (MGFA IIIb) lub ciężką MG (MGFA IVa–IVb), bez istotnej poprawy klinicznej po leczeniu kortykosteroidami stosowanymi w odpowiedniej dawce i przez odpowiedni czas; - u pacjentów z umiarkowaną MG opuszkową (MGFA IIIb) lub ciężką MG (MGFA IVa–IVb), bez istotnej poprawy klinicznej po jednym cyklu rytuksymabu, w przypadku odmowy leczenia kortykosteroidami lub braku adherencji do terapii steroidowej; - u pacjentów z umiarkowaną MG opuszkową (MGFA IIIb) lub ciężką MG (MGFA IVa–IVb), u których dochodzi do nawrotu objawów podczas redukcji dawki prednizolonu do $\leq 7,5$ mg/dobę, mimo odpowiednich prób leczenia dwoma tradycyjnymi niesteroidowymi lekami immunosupresyjnymi (NSI); - u pacjentów w przełomie miastenicznym (MGFA V), w przypadku niepowodzenia odłączenia od wentylacji mechanicznej oraz usunięcia zgłębnika nosowo-żołądkowego lub gastrotomii, po:

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- początkowym leczeniu jednym z tradycyjnych, szybko działających terapii immunomodulujących (IVIg lub plazmafereza), - następczym zastosowaniu alternatywnej szybko działającej terapii, wcześniej niestosowanej (wykonanej 1–2 tygodnie po zakończeniu leczenia początkowego), - oraz jednoczesnym stosowaniu prednizolonu doustnie w dawce 1 mg/kg mc./dobę przez co najmniej 4 tygodnie (równoległe z IVIg i/lub plazmaferezą). <i>Wybór leku</i> • Inhibitory C5 mogą być stosowane wyłącznie w uogólnionej MG z obecnością przeciwciał anti-AChR. • Antagoniści FcRn mogą być stosowani zarówno u pacjentów MG z obecnością przeciwciał anti-AChR, jak i w innych postaciach MG, niezależnie od statusu przeciwciał. • Na podstawie dostępnych danych aFcRn i C5i uznaje się za porównywalnie skuteczne w MG anti-AChR-dodatniej; profil bezpieczeństwa oraz schemat dawkowania powinny determinować wybór między tymi grupami leków. • W grupie aFcRn wybór pomiędzy efgartigimodem (dożylnym lub podskórnym) a rozanoliksymbem (podskórnym) powinien być indywidualizowany, z uwzględnieniem preferencji pacjenta dotyczących drogi i częstości podania oraz adherencji do leczenia. • W grupie inhibitorów C5, ze względu na korzystniejszy schemat dawkowania, rawulizumab powinien być preferowany wobec eculizumabu. Zilukoplan może stanowić odpowiednią alternatywę w wybranych przypadkach, zależnie od preferencji pacjenta i profilu współpracy. <i>Czas trwania leczenia</i> • Inhibitory C5 (C5i) oraz antagoniści receptora FcRn (aFcRn) powinny być stosowane przejściowo, najlepiej jako terapia pomostowa, do czasu wystąpienia oczekiwanego efektu terapeutycznego tradycyjnego niesteroidowego leku immunosupresyjnego (NSI) stosowanego jednocześnie. • Jeżeli jednak uzyskano istotną poprawę kliniczną (tj. ≥ 2-punktową redukcję w skali MG-ADL lub ≥ 3-punktową redukcję w skali MG Composite) podczas stosowania C5i lub aFcRn, a korzyść ta uległa utracie po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu leku, leczenie należy wznowić, jednocześnie rozważając modyfikację dawki lub zmianę stosowanego NSI. • W przypadku redukcji dawki C5i zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki i częstości podawania aż do całkowitego odstawienia, po uzyskaniu maksymalnej trwałej korzyści klinicznej oraz gdy można oczekiwać, że efekt współstosowanego NSI jest już w pełni rozwinięty, zgodnie z wiedzą na temat czasu do wystąpienia działania poszczególnych NSI. • W odniesieniu do efgartigimodu: - o jeżeli po pierwszym cyklu nie wystąpiła istotna poprawa kliniczna lub jeżeli łączny wynik w skali MG-ADL pozostaje ≥ 5 punktów (z czego $> 50\%$ wynika z pozycji innych niż oczne), drugi cykl należy wykonać po 4 tygodniach od ostatniego wlewu; - o jeżeli po pierwszym cyklu wystąpiła istotna poprawa, a wynik MG-ADL jest < 5 punktów, drugi cykl należy wykonać wyłącznie w przypadku utraty uzyskanej poprawy. W takiej sytuacji leczenie należy ponowić po pojawieniu się ponownego pogorszenia, nie wcześniej jednak niż 4 tygodnie po zakończeniu poprzedniego cyklu. Ten odstęp powinien wyznaczać częstość kolejnych cykli. • W przypadku rozanoliksymbabu dostępne dane dotyczące powtarzania cykli są niewystarczające do sformułowania zaleceń. <i>Profilaktyka</i> • Leczenie inhibitorami C5 wiąże się z wysokim ryzykiem zakażeń wywołanych przez bakterie otoczkowe, w szczególności <i>Neisseria meningitidis</i>. Z tego powodu szczepienia ochronne oraz określone środki profilaktyczne są obowiązkowe. • Antagoniści receptora FcRn nie wymagają wcześniejszych ani regularnych badań laboratoryjnych ani specyficznych szczepień. <u>Immunoglobuliny i plazmafereza w leczeniu podtrzymującym</u> • Dożylna immunoglobulina (IVIg) jako leczenie podtrzymujące należy ograniczyć do wybranych przypadków uogólnionej MG (szczególnie z obecnością przeciwciał anti-AChR), które pozostają umiarkowane lub ciężkie, mimo odpowiednich prób leczenia prednizolonem, rytuksymbemem oraz antagonistą FcRn lub inhibitorem C5. • Plazmafereza jako leczenie podtrzymujące powinna być ograniczona do wybranych przypadków uogólnionej MG z przeciwciałami anti-AChR lub anti-MuSK, które pozostają umiarkowane lub ciężkie, mimo odpowiednich prób leczenia prednizolonem, rytuksymbemem, antagonistą FcRn, IVIg oraz inhibitorem C5 (w przypadku MG anti-AChR-dodatniej). • Zarówno IVIg, jak i plazmafereza powinny być stosowane preferencyjnie jako terapia pomostowa, do czasu pełnego rozwinięcia się efektu tradycyjnego NSI. <u>Leczenie wspomagające w zaostrzeniach</u> • W przypadku niewydolności oddechowej: wczesne zastosowanie NIV (BiPAP) i technik oczyszczania dróg oddechowych. • Pyridostygmina przerywana po intubacji, kontynuowana przy NIV i przy planowanym odstawieniu wentylacji mechanicznej. <u>Tymektomia</u> • Wskazana u pacjentów z grasiczakiem.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• U pacjentów bez grasiczaka: rozważana w MG AChR dodatniej, przy nieskutecznej lub nietolerowanej immunoterapii, opcjonalnie w MG seronegatywnej i ocznej. • Nie rekomendowana w MG MuSK lub LRP4 dodatniej. • Przed zabiegiem IVIG/plazmaferza stosowane tylko w przypadku umiarkowanej lub ciężkiej MG (III–IV); leczenie steroidami nie jest przeciwwskazane. <i>Siła konsensusu:</i> • Każde zalecenie było przygotowywane przez co najmniej dwóch ekspertów i podlegało indywidualnej, anonimowej ocenie pozostałych członków grupy z wykorzystaniem dziewięciopunktowej skali zasadności (1-9). • 7-9 punktów: zalecenie odpowiednie (rekomendowane zastosowanie) <i>Korzyści jednoznacznie przeważają nad ryzykiem. Interwencja powinna być stosowana u odpowiednich pacjentów w rutynowej praktyce klinicznej, o ile nie występują indywidualne przeciwwskazania.</i> • 4-6 punktów: zasadność niepewna (rozważenie indywidualne) <i>Bilans korzyści i ryzyka jest niejednoznaczny lub dane naukowe są ograniczone. Interwencja może być rozważona indywidualnie, w zależności od sytuacji klinicznej, preferencji pacjenta i dostępnych alternatyw.</i> • 1-3 punkty: zalecenie nieodpowiednie (niestosować rutynowo) <i>Ryzyko przewyższa potencjalne korzyści. Interwencja nie powinna być stosowana, poza wyjątkowymi sytuacjami klinicznymi.</i>
ABN 2025 Wielka Brytania <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> brak finansowania	Wytyczne dotyczące leczenia miastonii gravis o podłożu autoimmunologicznym (aktualizacja z 2025 r.) Główne różnice w stosunku do poprzedniej wersji z 2015 r. obejmują: • zalecenie stosowania glikokortykosteroidów w schemacie codziennym, zamiast dotychczasowego schematu co drugi dzień, który obecnie uznawany jest za standard postępowania; • wyraźne podkreślenie korzystnych efektów wczesnej tymektomii; • pojawienie się dowodów z randomizowanych badań klinicznych potwierdzających zasadność wczesnego zastosowania rytuksymabu (w ciągu pierwszego roku od wystąpienia uogólnionej postaci choroby), przy czym dowody te są mniej jednoznaczne, jednak nadal wskazują na potencjalną skuteczność leku u pacjentów z miastnią oporną na leczenie; • opublikowanie wyników kilku badań klinicznych dotyczących nowych terapii celowanych w MG, głównie leków hamujących układ dopełniacza oraz noworodkowy receptor Fc (FcRn), których rola terapeutyczna jest stopniowo określana, zwłaszcza u pacjentów nieodpowiadających na leczenie konwencjonalne. <u>Wstępna ocena stanu klinicznego pacjenta</u> Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia miastonii opierają się na ocenie nasilenia objawów oraz stopnia zajęcia mięśni oddechowych, opuszkowych i kończyn. Leczenie szpitalne wskazane jest u pacjentów z nasilonymi lub wczesnymi objawami opuszkowymi, niską natężoną pojemnością życiową (FVC <30 ml/kg), małą liczbą oddechów przy pojedynczym wdechu (<25 na minutę) lub objawami sugerującymi niewydolność oddechową, a także z znacznym osłabieniem kończyn lub szybko postępującym pogorszeniem stanu klinicznego. Pacjenci z objawami ocznymi, łagodnym do umiarkowanego osłabieniem kończyn (niewpływającym na samodzielne funkcjonowanie) lub łagodnymi objawami opuszkowymi mogą być leczeni ambulatoryjnie. <u>Postępowanie początkowe</u> • Około 50% pacjentów z ocną postacią MG rozwija postać uogólnioną w ciągu 2 lat, a do 75% w ciągu 3 lat od początku choroby, szczególnie w grupie AChR seropozytywnej (AChR-MG). • Leczenie początkowe obejmuje stosowanie pirydostygminy w miastonii ocznej oraz łagodnej lub umiarkowanej postaci uogólnionej. • U pacjentów z AChR-MG w wieku poniżej 65 lat należy rozważyć tymektomię już w momencie rozpoznania. • U pacjentów objawowych, z wyraźnym osłabieniem mięśni innych niż gałkoruchowe, pomimo stosowania maksymalnych tolerowanych dawek pirydostygminy przez 4-6 tygodni należy rozpocząć leczenie prednizolonem. • Dawka steroidów powinna być stopniowo zmniejszana zgodnie z protokołem leczenia. W przypadku nawrotu choroby przy dawce prednizolonu ≥ 7 mg/dobę lub wystąpienia działań niepożądanych przy zastosowaniu steroidów, należy rozważyć niesteroidowe leczenie immunosupresyjne. <u>Rola tymektomii w miastonii gravis</u> • Tymektomia jest zalecana u wszystkich pacjentów w wieku poniżej 50 lat z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR). • Tymektomię należy rozważyć u pacjentów z AChR-MG w wieku 50–65 lat. • Tymektomię należy proponować niezależnie od radiologicznego obrazu grasicy i możliwie jak najwcześniej w przebiegu choroby u pacjentów z AChR-MG. • Tymektomia powinna być wykonana u wszystkich pacjentów z grasiczakiem, niezależnie od statusu przeciwciał. • W przypadku MG bez grasiczaka tymektomię najlepiej wykonać w ciągu 2 lat od rozpoznania, jednak można ją rozważyć również później, jeżeli istnieje duże zapotrzebowanie na steroidy mimo zastosowania odpowiednich dawek i czasu trwania leczenia niesteroidowymi lekami immunosupresyjnymi. • Preferowane są techniki małoinwazyjne; torakoskopowa tymektomia wspomagana wideo lub robotycznie powinna być oferowana wszystkim pacjentom, o ile nie ma szczególnych przeciwwskazań. • Przed planową tymektomią należy uzyskać optymalną kontrolę objawów MG.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• Tymektomia (z wyjątkiem przypadków grasiczaka) nie jest wskazana w MG związanej z przeciwciałami przeciwko swoistej dla mięśni kinazie tyrozynowej (MuSK-MG). <u>Leczenie immunosupresyjne</u> • Zaleca się włączenie niesteroidowej terapii immunosupresyjnej, jeśli pacjent wymaga stosowania prednizolonu w dawce powyżej 7 mg/dobę w celu utrzymania remisji. • Nasilone działania niepożądane związane ze stosowaniem steroidów stanowią wskazanie do włączenia niesteroidowej immunosupresji w celu zmniejszenia dawki podtrzymującej steroidów. • Niesteroidowe leczenie immunosupresyjne należy rozważyć wcześniej u pacjentów z cukrzycą, osteoporozą, chorobą niedokrwienną serca, zaburzeniami psychicznymi lub z istotnym osłabieniem opuszkowym bądź oddechowym, które nie odpowiada szybko na leczenie steroidami. • Ryzyko zakażeń oportunistycznych uznaje się za niskie przy stosowaniu monoterapii kortykosteroidami lub pojedynczego leku immunosupresyjnego w miastennii. Stosowanie kotrimoksazolu należy omówić z lokalnym zespołem chorób zakaźnych/immunologii u pacjentów z czynnikami ryzyka zwiększającymi podatność na zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jirovecii</i> (np. gdy liczba limfocytów CD4 jest mniejsza niż $200 \times 10^6/L$ (norma 430–1690) lub gdy wymagają tego lokalne wytyczne dotyczące immunosupresji). <u>Leczenie immunosupresyjne pierwszego rzutu</u> • Celem leczenia jest uzyskanie stabilnej remisji lub minimalnej ekspresji objawów przy stosowaniu prednizolonu w dawce 5 mg/dobę lub mniejszej. • Przed rozpoczęciem jakiegokolwiek niesteroidowej terapii immunosupresyjnej należy postępować zgodnie z lokalnymi protokołami badań przesiewowych w kierunku zakażeń wirusowych i innych (np. WZW B i C, gruźlica, HIV). • Najczęściej stosowanym lekiem pierwszego wyboru jest azatiopryna. Alternatywne opcje obejmują mykofenolan mofetylu, metotreksat lub cyklosporynę. Mykofenolan mofetylu i metotreksat nie mogą być stosowane, jeżeli istnieje prawdopodobieństwo zajścia w ciążę. Azatiopryna pozostaje lekiem pierwszego wyboru u kobiet w wieku rozrodczym oraz u młodych mężczyzn. Można ją stosować w ciąży oraz uznaje się ją za bezpieczną w okresie karmienia piersią. • Można rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki steroidów u pacjentów, u których uzyskano minimalną ekspresję objawów podczas leczenia niesteroidowymi lekami immunosupresyjnymi. <u>Rytuksymab</u> • Od czasu publikacji poprzednich wytycznych koszt rytuksymabu znacząco spadł, wzrosło doświadczenie kliniczne na świecie, a randomizowane badania kliniczne (RCT) wykazały jego skuteczność wczesnego stosowania w uogólnionej MG. • Rytuksymab w jednorazowej dawce 500 mg może być skuteczny we wczesnej fazie choroby (większe prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnej ekspresji objawów w 16. tygodniu bez konieczności stosowania terapii ratunkowych, zgodnie z badaniem RINOMAX). Może być rozważany na etapie rozpoczynania leczenia steroidami u pacjentów z uogólnioną AChR-MG o umiarkowanym do ciężkiego przebiegu (klasa III lub wyższa według MGFA). • RCT nie oceniały, czy rytuksymab powinien być stosowany łącznie z tymektomią. Pacjenci z grasiczakiem byli wykluczeni z badania RINOMAX, dlatego skuteczność rytuksymabu w miastennii związanej z grasiczakiem pozostaje nieznana. • Zaleca się wczesne skierowanie pacjenta do specjalisty zajmującego się MG oraz stosowanie regionalnych wytycznych, szczególnie gdy zachodzi potrzeba oceny leczenia przewlekłej, opornej na standardowe terapie MG. Brakuje obecnie dowodów naukowych dotyczących roli oraz dawkowania rytuksymabu po 12 miesiącach leczenia. • MuSK-MG jest często oporna na większość konwencjonalnych terapii MG, natomiast wykazuje bardzo dobrą odpowiedź na rytuksymab. Wczesne zastosowanie rytuksymabu jest zalecane, szczególnie u pacjentów z objawami opuszkowymi. W badaniach dotyczących MuSK-MG stosowano bardziej klasyczny schemat dawkowania: 1000 mg w dniu 1. oraz powtórzenie dawki w dniu 14. Zaleca się, aby wszyscy pacjenci z MuSK-MG byli kierowani do specjalisty MG w związku z częstymi nawrotami choroby. <u>Nowe terapie immunomodulujące</u> • Opracowano szereg nowych metod leczenia, które mogą pomóc w kontroli objawów miastennii gravis (MG) poprzez oddziaływanie na układ dopełniacza (wyłącznie w AChR-MG) lub poprzez zmniejszenie stężenia przeciwciał w osoczu dzięki hamowaniu noworodkowych receptorów Fc (FcRn). Leki te należy rozważyć u pacjentów z MG oporną na leczenie. Do tej grupy zalicza się m.in. chorych z wysoko aktywną chorobą, którzy nie uzyskali odpowiedzi na standardowe leczenie z zastosowaniem co najmniej dwóch leków oszczędzających steroidy, pacjentów niekwalifikujących się lub nietolerujących tych terapii, chorych z częstymi ostrymi ciężkimi zaostreniami, a także pacjentów wymagających regularnych poddań IVIg lub plazmaferazy. • Obecnie leki te są dostępne wyłącznie w wyspecjalizowanych ośrodkach, po omówieniu przypadku w ramach wielodyscyplinarnego zespołu ds. MG, zazwyczaj w ramach programów wczesnego dostępu lub badań klinicznych. • Wszyscy pacjenci rozważani do leczenia nowymi terapiami immunomodulującymi powinni być kierowani do specjalistycznych poradni MG. Inhibitory dopełniacza • Inhibitory dopełniacza zwykle powodują szybką poprawę objawów uogólnionej AChR-MG (w ciągu dni–tygodni). Działania niepożądane są zazwyczaj łagodne i obejmują reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ból głowy oraz biegunkę.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- Inhibitory C5 mogą być stosowane w formie wlewów dożylnych (np. eculizumab, rawulizumab) lub w formie codziennych wstrzyknieć podskórnych (zilucoplan). Wszyscy pacjenci muszą otrzymać szczepienie przeciw meningokokom: szczepionkę czterowalentną (serotypy A, C, W, Y – jedna dawka) oraz szczepionkę przeciw serotypowi B (dwie dawki w odstępie 4 tygodni), co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia. Dodatkowo pacjenci, u których konieczne jest rozpoczęcie terapii inhibitorami dopełniacza w ciągu 2 tygodni od szczepienia, muszą otrzymywać doustną profilaktykę antybiotykową. Blokery FcRn Opracowano przeciwciała monoklonalne hamujące FcRn, które znacząco zmniejszają recykling IgG, prowadząc do obniżenia stężenia krążących autoprzeciwciał u pacjentów zarówno z AChR-MG, jak i MuSK-MG. Do tej pory badano kilka leków z tej grupy; efgartigimod, rozanoliksizumab, batoklimab i nipokalymab oceniano w badaniach III fazy RCT w porównaniu ze standardowym leczeniem. - Efgartigimod jest obecnie zarejestrowany przez MHRA, EMA oraz FDA jako leczenie dodane do terapii standardowej u dorosłych pacjentów z uogólnioną AChR-MG. - Rozanoliksizumab jest zatwierdzony przez MHRA i EMA jako terapia dodana do leczenia standardowego u dorosłych z uogólnioną MG zarówno w AChR-MG, jak i MuSK-MG. - Brak jest badań bezpośrednio porównujących poszczególne terapie anty-FcRn między sobą, jak również danych porównujących je z innymi terapiami celowanymi. <u>Leczenie zaostrzeń choroby</u> W ciężkich zaostrzeniach choroby lub w przypadku ryzyka przełomu miastenicznego stosuje się leczenie ratunkowe w postaci immunoglobulin dożylnych lub plazmaferezy. Immunoglobuliny dożylne podaje się w dawce 1 g/kg w ciągu 2–3 dni, z możliwością powtórzenia leczenia w przypadku braku odpowiedzi. W przypadku niewydolności oddechowej zalecana dawka wynosi 2 g/kg podawana w ciągu 5 dni. Alternatywą jest plazmafereza wykonywana w kilku sesjach w ciągu 5–10 dni. Terapie te stosuje się w leczeniu ostrych zaostrzeń i nie są zalecane jako leczenie podtrzymujące. <u>Postępowanie w przypadku pogorszenia stanu klinicznego</u> W przypadku pogorszenia stanu klinicznego należy ocenić możliwość nawrotu choroby, działań niepożądanych leczenia lub współistniejących chorób. Postępowanie obejmuje ponowne włączenie pirydostygminy w leczeniu objawowym, powrót do schematu leczenia steroidowego oraz ewentualne włączenie lub modyfikację terapii immunosupresyjnej. Pacjenci z nasilonymi objawami opuszkowymi lub oddechowymi wymagają hospitalizacji, monitorowania funkcji oddechowej oraz w razie potrzeby leczenia na oddziale intensywnej terapii. <i>Nie wskazano siły zaleceń ani jakości dowodów.</i>
Konsensus ekspertów HNS 2025 Grecja <i>Konflikt interesów: autorzy nie zgłosili konfliktu interesów</i> <u>Źródło finansowania:</u> brak finansowania	Wytyczne dotyczące leczenia MG Leczenie objawowe - Obejmuje stosowanie inhibitorów acetylocholinesterazy (AChE-I) oraz w wybranych przypadkach, agonistów receptorów β_2-adrenergicznych. - Pyridostygmina jest zalecana jako leczenie objawowe we wszystkich postaciach miastonii gravis (MG). - Jeżeli u pacjenta z uogólnioną postacią MG (gMG) podczas leczenia steroidami dojdzie do ustąpienia objawów klinicznych, możliwe jest stopniowe zmniejszanie dawki pyridostygminy w tempie 30–60 mg na tydzień aż do całkowitego odstawienia lub – jeśli nie jest to możliwe – do osiągnięcia najniższej skutecznej dawki. - Istnieją ograniczone dowody kliniczne pochodzące z niewielkich, kontrolowanych badań wskazujące, że małe dawki agonistów receptorów β_2-adrenergicznych, tj. terbutalina lub salbutamol, mogą łagodzić objawy MG. W związku z tym leki te mogą być stosowane jako uzupełniające leczenie objawowe w wybranych przypadkach, pod warunkiem braku przeciwwskazań (tj. istotnej choroby sercowo-naczyniowej, niekontrolowanej nadciśności, tarczycy, hipokaliemii). Leczenie immunosupresyjne i immunomodulujące - Steroidy stanowią leczenie pierwszego rzutu modyfikujące przebieg choroby u wszystkich pacjentów z MG, niezależnie od profilu przeciwciał, wieku, patologii grasicy czy ciężkości choroby. - Zaleca się rozpoczęcie leczenia prednizolonem w dawce 10–20 mg/dobę, podawanej jednorazowo rano, z następnie cotygodniowym zwiększaniem dawki o 5 mg/dobę, aż do osiągnięcia celu terapeutycznego według oceny lekarza prowadzącego lub do dawki maksymalnej 60 mg/dobę. - Całkowite odstawienie steroidów nie jest zalecane, ponieważ długotrwałe stosowanie małej dawki (5 mg/dobę) chroni przed nawrotami choroby. - Niesteroidowy lek immunosupresyjny (IS) powinien być stosowany jako jedyne leczenie, gdy kortykosteroidy są przeciwwskazane, lub w skojarzeniu z małą dawką kortykosteroidów, gdy występuje wysokie ryzyko działań niepożądanych steroidów. Niesteroidowy lek IS należy dodać do standardowego leczenia kortykosteroidami, gdy: a) pojawiają się istotne działania niepożądane steroidów; b) odpowiedź na leczenie steroidami jest niezadowalająca; c) rozwinie się zależność od steroidów, manifestująca się nasileniem objawów podczas próby redukcji dawki. <u>Leki immunosupresyjne ograniczające długotrwałe stosowania steroidów</u> - Azatiopryna (obok mykofenolanu mofetylu [MMF]) jest najczęściej stosowanym lekiem oszczędzającym glikokortykosteroidy u pacjentów z MG dodatnim wynikiem w kierunku przeciwciał AChR oraz u pacjentów seronegatywnych. W MG anty-MuSK-dodatniej, gdy koszt lub dostęp do rytuksymabu stanowią barierę,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	azatiopryna (oraz mykofenolan mofetylu) pozostaje rozsądną opcją pierwszego wyboru jako leczenie oszczędzające steroidy. - MMF nie jest obecnie zarejestrowany do leczenia MG. Niemniej jednak jest on często stosowany jako alternatywny lek immunosupresyjny u pacjentów z MG, u których występują działania niepożądane kortykosteroidów lub azatiopryny, jako lek oszczędzający steroidy oraz jako leczenie uzupełniające w opornej na leczenie MG. - Cyklosporyna może przynosić efekt kliniczny szybciej niż azatiopryna lub mykofenolan, jednak obawy dotyczące toksyczności nerkowej, nadciśnienia oraz interakcji lekowych ograniczają jej stosowanie jako leku pierwszego wyboru oszczędzającego steroidy. U pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania obu tych leków (np. czynna choroba wątroby w przypadku azatiopryny oraz limfopenia w przypadku azatiopryny lub mykofenolanu) cyklosporyna może być zastosowana jako początkowy doustny lek oszczędzający glikokortykosteroidy. - Spośród terapii aktualnie stosowanych w MG metotreksat uznawany jest za leczenie off-label. Jego zastosowanie może być korzystne jako lek oszczędzający steroidy u pacjentów opornych na leczenie, szczególnie u pacjentów z nietolerancją innych immunosupresantów pierwszego wyboru. <u>Terapie zmniejszające liczbę limfocytów B</u> - Skuteczność rytuksymabu w leczeniu MG anty-AChR-dodatniej pozostaje niepewna, jednak może on być rozważany jako opcja terapeutyczna u pacjentów, którzy nie odpowiadają na leczenie innymi lekami immunosupresyjnymi lub ich nie tolerują. Pomimo braku badań klinicznych, rytuksymab jest rekomendowany jako wczesna opcja terapeutyczna u pacjentów z MG anty-MuSK-dodatnią. W odniesieniu do MG seronegatywnej dane dotyczące stosowania rytuksymabu są ograniczone, choć opisywano jego skuteczne zastosowanie u pacjentów z postacią choroby oporną na leczenie. <u>Inhibitory FcRn</u> - Efgartigimod został zatwierdzony przez FDA w 2021 r. oraz przez EMA w 2022 r. jako leczenie dodane do terapii standardowej u dorosłych pacjentów z MG z przeciwciałami anty-AChR. - Rozanoliksyzumab uzyskał zatwierdzenie FDA w 2023 r. oraz EMA w 2024 r. do stosowania u dorosłych pacjentów z miastenią gravis (MG) i przeciwciałami anty-AChR lub anty-MuSK jako leczenie dodane do wcześniej stosowanej terapii. <u>Inhibitory dopełniacza C5</u> - Rawulizumab jest wskazany jako leczenie dodane do terapii standardowej u dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią gravis (gMG), u których obecne są przeciwciała przeciwko receptorowi acetylocholinowemu (AChR). - Zilucoplan jest wskazany jako leczenie dodane do terapii standardowej u dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią gravis (gMG) z obecnymi przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholinowemu (AChR). Zilucoplan nie był badany u pacjentów z gMG w klasie V MGFA. <u>Immunoglobulina ludzka podawana dożylnie (IVIG) i plazmafereza (PE)</u> - IVIG w MG stosowane są głównie jako leczenie ratunkowe w przełomie miastenicznym. Czasami są również wykorzystywane w innych sytuacjach klinicznych, np. u pacjentów opornych na leczenie konwencjonalne. - PE jest wskazana w gMG (wykazuje bardzo dobrą odpowiedź niezależnie od statusu przeciwciał). Nie należy jej stosować u pacjentów z sepsą ani u pacjentów niestabilnych hemodynamicznie. Szczególnie w miastonii anty-MuSK obserwuje się spektakularną odpowiedź na PE, która jest uznawana za leczenie z wyboru w szybkim opanowaniu potencjalnie zagrażających życiu objawów opuszkowych i/lub oddechowych. Wynika to z usunięcia przeciwciał IgG4 przeciwko MuSK, które funkcjonalnie blokują interakcję pomiędzy białkiem LRP4 a MuSK, prowadząc do zaburzeń klastrowania receptorów AChR. - Wskazania do PE w gMG obejmują: - przełom miasteniczny (leczenie ratunkowe), - zagrażający przełom miasteniczny (leczenie ratunkowe), - rozpoczęcie leczenia steroidami w umiarkowanej gMG, zwłaszcza z zajęciem mięśni opuszkowych i/lub oddechowych (terapia pomostowa), - ciężkie pogorszenie kliniczne w przebiegu choroby, - wzmocnienie siły mięśni przed- i pooperacyjne. - Chociaż badania kliniczne wskazują, że IVIG i PE mają porównywalną skuteczność i czas trwania efektu, w przełomie miastenicznym i sytuacjach zagrożonego przełomu PE jest leczeniem pierwszego wyboru ze względu na szybki i przewidywalny początek działania. Tymektomia - Obecność grasiczaka stanowi bezwzględne wskazanie do tymektomii. W takim przypadku zabieg wykonywany jest z przyczyn onkologicznych, a nie jako leczenie samej miastonii gravis, która nadal wymaga dożywotniej terapii immunosupresyjnej. - W miastonii bez grasiczaka tymektomia jest zalecana u pacjentów z wczesnym początkiem choroby (początek <50 r.ż.), z uogólnioną postacią MG, z obecnością przeciwciał przeciw receptorom acetylocholininy (AChR) oraz z czasem trwania objawów <5 lat. Efekt terapeutyczny tymektomii jest opóźniony (zwykle >12 miesięcy) i zabieg nie zastępuje leczenia farmakologicznego. - Tymektomia nie jest zalecana w MG z obecnością przeciwciał przeciw MuSK ani przeciw LRP4. W seronegatywnej MG oraz w ocznej postaci MG z dodatnim mianem przeciwciał AChR, tymektomia może być rozważana jako opcja terapeutyczna, gdy brak jest odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne albo gdy działania niepożądane lub przeciwwskazania wykluczają jego stosowanie.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>Wszystkie zalecenia przedstawione w niniejszym dokumencie konsensusowym zostały jednomyślnie zatwierdzone przez wszystkich autorów</i>
Konsensus ekspertów AWMF 2024 Niemcy <i>Konflikt interesów: autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów</i> <i>Źródło finansowania: Universitätsklinikum Münster</i>	Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia zespołów miastennicznych Terapia powinna być prowadzona z uwzględnieniem wieku pacjenta, patologii grasicy, statusu przeciwciał (AChR-Ab-, MuSK-Ab-, LRP4-Ab-dodatni oraz seronegatywna MG) oraz aktywności choroby (silny konsensus). <u>Leczenie objawowe</u> W leczeniu objawowym MG należy stosować inhibitory acetylocholinoesterazy, głównie pirydostygminę. Pirydostygminę należy stosować w leczeniu objawowym wszystkich postaci MG, w postaci o natychmiastowym i/lub przedłużonym uwalnianiu, w zależności od ciężkości choroby, chorób współistniejących, działań niepożądanych oraz indywidualnych dawek terapeutycznych sięgających do 720 mg. Dawki powyżej 720 mg p.o. są tolerowane tylko w wyjątkowych przypadkach. U dzieci i młodzieży należy zwrócić uwagę na dawkę dostosowaną do masy ciała (silny konsensus). U pacjentów z nietolerancją lub nieskutecznością pirydostygminy można rozważyć podanie ambenonium, neostygminy lub dystygminy (silny konsensus). <u>Leczenie łagodnej/umiarkowanej postaci MG</u> Doustny GKS należy stosować w leczeniu łagodnych/umiarkowanych do (wysokie) aktywnych gMG/jMG i oMG jako podstawowy lek immunoterapeutyczny w dawce odpowiedniej do ciężkości choroby przez możliwie najkrótszy okres czasu i biorąc pod uwagę choroby współistniejące, przeciwwskazania i działania niepożądane (silny konsensus). Dla AChR-Ab-dodatniej, LRP4-Ab-dodatniej i seronegatywnej gMG o łagodnej/umiarkowanej aktywności oprócz leczenia objawowego należy rozważyć glikokortykosteroidy i/lub azatioprynę (+/- tymektomia) jako terapię pierwszego wyboru. Jako alternatywę dla azatiopryny można rozważyć mykofenolan mofetylu, cyklosporynę, takrolimus lub metotreksat jako leki drugiego wyboru w przypadku gMG (stosować w przypadku nieskuteczności, braku tolerancji, przeciwwskazań) (silny konsensus). Oprócz leczenia objawowego, glikokortykosteroidy +/- azatioprynę należy stosować jako terapię modyfikującą przebieg choroby w przypadku miastennii ocznej. Jako alternatywę dla azatiopryny można rozważyć zastosowanie mykofenolanu mofetylu, metotreksat, takrolimus i cyklosporynę (silny konsensus). <u>Intensyfikacja terapii</u> Leczenie objawowe (wysokie) aktywnej, w tym odpornej na leczenie MG, powinno być uzupełnione następującymi terapiami modyfikującymi przebieg choroby: • W przypadku statusu AChR-Ab-dodatniego należy zastosować inhibitory dopełniacza (ekulizumab¹, rawulizumab¹, zilukoplan¹) lub modulatory FcRn (efgartigimod^{2,3}, rozanoliksyzumab^{2,4}) z opcjonalnym wykonaniem tymektomii (silny konsensus). • W przypadku MG ze statusem LRP4-Ab-dodatnim⁵ lub seronegatywnym⁵ można rozważyć zastosowanie inhibitorów dopełniacza lub modulatorów FcRn z opcjonalnym wykonaniem tymektomii (silny konsensus). • W przypadku statusu AChR-Ab-dodatniego, LRP4-Ab-dodatniego⁶ lub seronegatywnego⁶, zmniejszenie poziomu przeciwciał CD20 (rytuksymab) dożylnie ± tymektomia można uznać za terapię pierwszego wyboru w celu modyfikacji choroby (silny konsensus). Stosowanie inhibitorów dopełniacza jest uzasadnione jedynie w przypadku dowodów na progresję o mechanizmie zależnym od dopełniacza (silny konsensus). Lekami drugiego wyboru powinny być IVIG i plazmafereza/immunoabsorpcja. W indywidualnych przypadkach można również rozważyć inne leki lub procedury, takie jak autologiczna terapia hematopoetycznymi komórkami macierzystymi, bortezomib i cyklofosfamid (silny konsensus). ¹ Ekulizumab jest zatwierdzony wyłącznie w leczeniu odpornej na leczenie uogólnionej miastennii rzekomoporażnej AChR+, natomiast rawulizumab i zilukoplan są zatwierdzone jako terapie dodatkowe do standardowego leczenia dorosłych pacjentów z gMG AChR+. ² Efgartigimod i rozanoliksyzumab nie są zarejestrowane w Szwajcarii. ³ Efgartigimod został zatwierdzony jedynie jako terapia dodana do standardowej terapii gMG AChR Ab+. ⁴ Rozanoliksyzumab został zatwierdzony jedynie jako terapia dodana do standardowej terapii gMG z dodatnim wynikiem AChR-Ab i MuSK-Ab. ⁵ Ekulizumab, rawulizumab, zilukoplan, efgartigimod i rozanoliksyzumab są niezarejestrowane w przypadku statusu LRP4 Ab-dodatniego lub seronegatywnego. ⁶ Rytuksymab jest niezarejestrowany w leczeniu miastennii, zarówno w przypadku statusu AChR-Ab-dodatniego, LRP4-Ab-dodatniego lub seronegatywnego. <u>Leczenie przełomu miastennicznego i zaostrzeń MG</u> W przypadku zbliżającego się i oczywistego przełomu miastennicznego należy szybko przyjąć pacjenta i zapewnić leczenie na oddziale monitorującym lub oddziale intensywnej terapii posiadającym doświadczenie w leczeniu chorób nerwowo-mięśniowych. W tej sytuacji należy zastosować IVIG lub plazmaferezę/immunoabsorpcję (silny konsensus). <u>Leczenie postaci specyficznych dla przeciwciał</u> W przypadku miastennii MuSK-Ab-dodatniej o łagodnej/umiarkowanej aktywności leczenie objawowe inhibitorami acetylocholinoesterazy musi być uzupełnione GKS ± AZA jako leczenie pierwszego wyboru w celu modyfikacji przebiegu choroby. Rytuksymab* lub rozanoliksyzumab** należy stosować u pacjentów z (wysokie) aktywnym przebiegiem (w tym opornymi na leczenie). Należy wybrać terapię drugiego wyboru analogicznie do MG z dodatnim wynikiem AChR-Ab (silny konsensus).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	* W tym wskazaniu rytuksymab nie jest zarejestrowany (<i>off-label</i>). ** Rozanoliksyzumab został zatwierdzony jedynie jako terapia dodana do standardowej terapii gMG MuSK-Ab+ i AChR-Ab+. <u>Tymektomia</u> (a) U pacjentów z uogólnioną MG AChR-Ab-dodatnią w wieku od 18 do 65 lat tymektomię (przezmostkową lub minimalnie inwazyjną) należy wykonać jak najwcześniej w ciągu 2 lat i nie później niż 5 lat od potwierdzenia rozpoznania. (b) Tymektomię można także rozważyć w przypadku seronegatywnej postaci uogólnionej MG i LRP4-Ab-dodatniej uogólnionej MG z wysoką aktywnością choroby w ciągu pierwszych 2 lat choroby, jeśli to możliwe. (c) Pacjentom z uogólnioną MG MuSK-Ab-dodatnią nie wolno wykonywać tymektomii. (d) Tymektomię można również rozważyć w przypadku uogólnionej AChR-Ab-dodatniej dziecięcej MG, a decyzję podejmuje się indywidualnie (silny konsensus). <u>Tymektomia w przypadku grasiczaka</u> (a) Każdy pacjent z MG musi zostać zbadany pod kątem obecności grasiczaka. Grasiczaki należy usunąć chirurgicznie w każdym wieku, niezależnie od nasilenia miastennii. W wyjątkowych przypadkach, w zależności od wyników badań obrazowych, należy zastosować kompleksowe leczenie w postaci chemioterapii neoadjuwantowej lub radiochemioterapii. W zależności od wyniku badania histopatologicznego należy zastosować uzupełniającą radioterapię pooperacyjną. (b) Jeżeli pacjent nie kwalifikuje się do operacji i podejrzewa się grasiczaka, należy wykonać biopsję i w razie potrzeby zastosować leczenie zachowawcze (najczęściej radioterapię). (c) W zależności od przedoperacyjnego stopnia zaawansowania i doświadczenia chirurga, oprócz technik chirurgicznych przezmostkowych można rozważyć małoinwazyjne techniki chirurgiczne. (d) Nawet u dzieci i młodzieży grasiczaka – mimo że występuje rzadko – należy wykluczyć na podstawie morfologii obrazu (silny konsensus). <i>Siła konsensusu (Konsensstärke)</i> • <i>Silny konsensus (starker Konsens)</i> – bardzo wysoki poziom zgodności ekspertów; ≥95% głosów za. • <i>Konsensus (Konsens)</i> – wysoka zgodność; 75–95% głosów za. • <i>Zgoda większościowa (mehrheitliche Zustimmung)</i>; Eksperti nie są w pełni zgodni; zalecenie przyjęte głosami większości; 50–75% głosów za. • <i>Brak zgody (keine Mehrheit)</i>; brak możliwości przyjęcia rekomendacji; <50% głosów za.
Konsensus ekspertów De Bleeker 2024 Belgia <i>Konflikt interesów:</i> autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów <i>Źródło finansowania:</i> Alexion Pharmaceuticals, Argenx, Janssen Pharmaceutica, UCB	Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku uogólnionej miastennii w Belgii Zalecenia dotyczą uogólnionej miastennii dla: - dorosłych chorych z przeciwciałami AChR +, LRP4+, MuSK+ lub seronegatywnych; - uogólnionej miastennii ocznej (oMG, ang. <i>ocular myasthenia gravis</i>); - kryzysu miastennicznego. Strategie leczenia MG <u>I linia leczenia</u> • pirydostygmina <u>II linia leczenia – leki immunosupresyjne</u> • GKS – leki I wyboru • niesteroidowe leki immunosupresyjne – leki II wyboru ○ AZA – preferowane niesteroidowe leki immunosupresyjne ○ mykofenolan mofetylu – preferowane niesteroidowe leki immunosupresyjne ○ takrolimus ○ cyklosporyna <u>Leczenie zaawansowane/uzupełniające</u> • 15-20% pacjentów posiada chorobę oporną • wybór odpowiedniego leku zależy częściowo od obecności konkretnych przeciwciał inhibitory dopełniacza C5 (m.in. ekulizumab) • inhibitory FcRn (m.in. efgartigimod alfa) • terapia zmniejszająca liczbę limfocytów B (m.in. rytuksymab) Odpowiedź na leczenie oraz kwalifikacja do zaawansowanego leczenia w przypadku uogólnionej miastennii różnią się w zależności od obecności grasiczaka, autoimmunologicznych przeciwciał związanych z miastenią, a także wieku wystąpienia choroby. <u>Obecność grasiczaka lub powiększenie grasicy</u> Jeżeli grasiczak lub powiększenie grasicy zostanie wykryte podczas obrazowania, obowiązkowo wykonuje się tymektomię przez zespół doświadczonych specjalistów. W zależności od stanu klinicznego pacjenta, plazmafereza może być stosowana w celu poprawy osłabienia układu oddechowego przed operacją u chorych z dysfagią pokarmów stałych lub płynów, lub problemami z oddychaniem. Grasiczaki, które nie zostały wycięte całkowicie należy dalej leczyć po operacji za pomocą interdyscyplinarnego podejścia terapeutycznego – radioterapia, chemioterapia, w oparciu o klasyfikację histopatologiczną.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	W przypadku hiperplazji niegrasicznej, tymektomia ze względu na duże opóźnienie efektu (do 3 lat) uznana jest za procedurę elektywną i powinna być stosowana tylko wtedy, gdy pacjent jest stabilny klinicznie oraz uznano go za zdolnego do poddania się: zabiegowi powodującemu ból pooperacyjny i czynnikom mechanicznym ograniczającym funkcje oddechowe. Aktualne dane wskazują na zasadność tymektomii nawet kilka lat po wystąpieniu choroby AChR+ <u>Terapia pierwszego wyboru dla dorosłych pacjentów z AChR+ jest pirydostygmina.</u> Chorzy z AChR+ mają 90% szans a priori na pozytywny wpływ pirydostygminy na objawy choroby. U chorych z AChR+ bez grasiczaka, w wieku 18-50 lat, należy rozważyć tymektomię najlepiej w ciągu pierwszych 5 lat od wystąpienia choroby, aby poprawić wyniki kliniczne oraz zminimalizować długoterminową ekspozycję na farmakoterapię. Limit wieku ustalono na podstawie badań, które obejmowały pacjentów w wieku 18-60 lat, jednakże wyniki nie potwierdzają zasadności tymektomii w podgrupie pacjentów w wieku 50 lat i starszych. Jeżeli objawy choroby u chorych z AChR+ nie są odpowiednio kontrolowane za pomocą leczenia objawowego i/lub terapii immunosupresyjnych, pacjenci tacy kwalifikowani są do leczenia uzupełniającego inhibitorami FcRn (np. efgartigimod) lub inhibitorami dopełniacza C5 (np. eculizumab). MuSK+ Mimo, że u chorych z MuSK+ odpowiedź na leczenie pirydostygminą jest słaba i często lek ten wywołuje zdarzenia niepożądane, to nadal uważana jest za lek pierwszego wyboru. Z uwagi na słabą odpowiedź, należy rozważyć dodanie leczenia immunosupresyjnego na wczesnym etapie przebiegu choroby. W przypadku przynajmniej częściowej odpowiedzi na kortykosteroidy, należy do nich dołączyć niesteroidowe leki immunosupresyjne. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami, należy rozważyć deplecję komórek B (np. rytuksymab) na wczesnym etapie. Plazmafereza może zostać rozważona jako terapia pomostowa w przypadku chorych z ciężkimi objawami opuszkowymi. Tymektomia nie jest wskazana. Trwają badania kliniczne u chorych z MuSK+, oceniające wpływ zaawansowanych terapii, takich jak inhibitory FcRn. W sekcji „Perspektywy na przyszłość” autorzy wskazują, że pojawiają się nowe, obiecujące metody leczenia, w tym inhibitory dopełniacza C5 (zilukopan jest wymieniony jako zatwierdzony przez EMA, ale nie refundowany w Belgii). Leczenie dorosłych pacjentów z uogólnioną postacią miastonii (AChR-Ab+, LPR4+ oraz seroujemnych). Management of adult gMG: (AChR+, LRP4 +, Ab -) Nie wskazano siły zaleceń ani jakości dowodów.
Konsensus ekspertów Gilhus 2024 Kraje nordyckie: (Dania, Norwegia, Szwecja, Finlandia i Islandia) <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili	Uogólniona miastenia z przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholino: wskazówki dotyczące leczenia Leczenie objawowe Inhibitory acetylocholinesterazy - pirydostygmina w dawce optymalnej powinna być podawana jako leczenie pierwszego wyboru u większości pacjentów z miastenią, - optymalna dawka może się różnić w zależności od potrzeb związanych aktywnością i być dostosowana do pacjenta, - terbutalina i salbutamol mogą być stosowane jako leczenie adjuwantowe.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
potencjalny konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> Danish Muscular Dystrophy Organization	<u>Leczenie immunosupresyjne</u> Leczenie standardowe - u pacjentów z obniżoną jakością życia lub upośledzeniem czynnościowym związanym z miastenią, mimo optymalnego leczenia inhibitorem acetylocholinoesterazy, należy zastosować immunoterapię, - u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej miastenii należy zastosować kortykosteroidy w wysokich dawkach. - u pacjentów z łagodną miastenią można zastosować mniejsze dawki kortykosteroidów, zwykle z następującym stopniowym zwiększaniem dawki, - u pacjentów z uogólnioną miastenią należy zastosować niesteroidowy lek immunosupresyjny w celu uzyskania lepszej odpowiedzi klinicznej i umożliwienia zmniejszenia dawki steroidu, - azatiopryna jest zalecana jako niesteroidowy lek immunosupresyjny pierwszego wyboru, - mykofenolan, metotreksat i takrolimus są zalecane jako leki immunosupresyjne drugiej linii, - należy rozważyć stopniowe zmniejszenie dawki kortykosteroidów i niesteroidowych leków immunosupresyjnych po 1-2 latach u pacjentów ze stabilną remisją lub minimalnymi objawami. Rytuksymab - rytuksymab należy rozważyć jako lek immunosupresyjny pierwszego wyboru u pacjentów z nowo rozpoznaną chorobą jako alternatywa dla sterydów i azatiopryny, - podanie rytuksymabu należy rozważyć u chorych opornych na leczenie, chociaż dowody na jego skuteczność są słabsze niż w przypadku nowo występującej choroby, - nie ma wyraźnych korzyści ze stosowania pojedynczych dawek przekraczających 500 mg ani z powtarzanych dawek pulsacyjnych, - drugą dawkę należy rozważyć po 6 miesiącach lub później, w zależności od odpowiedzi klinicznej, - poziom IgG w surowicy należy zmierzyć przed każdym ponownym podaniem dawki, - określenie poziomu komórek B może zostać wykorzystane jako narzędzie do indywidualizacji odstępów między dawkami. <u>Inhibitory dopełniacza i antagoniści FcRn</u> - stosowanie inhibitorów dopełniacza i antagonistów FcRn zależy od lokalnej dostępności, formalnego zatwierdzenia oraz zasad refundacji, - z uwagi na wysokie koszty leków inhibitory dopełniacza i antagoniści FcRn są zalecane tylko w przypadku trudnych w leczeniu pacjentów z ciężką miastenią, którzy nie reagują na standardowe leczenie immunosupresyjne, - inhibitory dopełniacza i antagoniści FcRn działają szybko, mają udowodnione działanie z akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, z selektywnym wpływem na układ odpornościowy. Jeżeli koszty na to pozwalają i są akceptowalne, powinny być zalecane jako alternatywne leczenie drugiej linii, - inhibitory dopełniacza i antagoniści FcRn są zalecane jako leczenie drugiej lub trzeciej linii w ciężkich zaostreniach miastenii i przełomach miastenicznych. <u>Tymektomia</u> - w momencie diagnozy miastenii należy wykonać tomografię komputerową klatki piersiowej lub rezonans magnetyczny w celu diagnozy grasiczaka, - grasiczaki należy usuwać chirurgicznie ze względu na ryzyko miejscowej inwazji, - u pacjentów z niegrasiczakową uogólnioną miastenią, przeciwciałami AChR i wieku poniżej 50 lat tymektomię należy wykonać w ciągu 4 miesięcy od diagnozy. Chory powinien być w stabilnym stanie klinicznym, - u pacjentów z niegrasiczakową uogólnioną miastenią, przeciwciałami AChR i wieku 50-65 lat należy rozważyć wczesną tymektomię, jeżeli nie osiągnięto minimalnych objawów lub pacjent ma znaczne skutki uboczne leczenia. Należy wziąć pod uwagę wiek biologiczny, choroby współistniejące, preferencje pacjenta oraz inne indywidualne czynniki., - zalecana jest operacja małoinwazyjna, szczególną uwagę należy zwrócić na usunięcie całej tkanki grasicy. <u>Terapie nowe i eksperymentalne</u> - żadna z wymienionych terapii nie ma solidnych dowodów na kliniczną korzyść w leczeniu miastenii. Terapie nowe i eksperymentalne mogą zostać rozważone jedynie w wybranych, opornych na leczenie i bardzo ciężkich przypadkach miastenii z niezadowalającym efektem lub nietolerancją standardowych terapii., - tocilizumab ma dobry profil tolerancji i może zostać rozważony w leczeniu opornej na leczenie miastenii z ciężkimi lub umiarkowanymi ciężkimi objawami., - kladrybina oraz inebilizumab mogą zostać rozważone jedynie w przypadku ciężkiej, opornej na leczenie miastenii - przeszczep komórek macierzystych jest zalecany jedynie w przypadku najcięższej opornej na leczenie miastenii i tylko w ośrodkach o niskim wskaźniku powikłań. <u>Przełom miasteniczny</u> - wczesne objawy przełomu miastenicznego powinny prowadzić do natychmiastowego przyjęcia na oddział intensywnej terapii, - głównymi metodami leczenia zalecanymi w przypadku przełomu miastenicznego jest wymiana osocza i dożylnie podanie immunoglobuliny. Wybór powinien zostać dokonany na podstawie leczenia i indywidualnej oceny pacjenta. Po przełomie miastenicznym immunoterapię należy zazwyczaj zintensyfikować, zwiększając dawki leków i/lub podając dodatkowe leki. <i>Nie wskazano siły zaleceń ani jakości dowodów</i>

Wykaz skrótów: ABN, Association of British Neurologists; AChR, receptor acetylocholino (ang. *acetylcholine receptor*); AChR-Ab, przeciwciała przeciwko receptorowi acetylocholino (ang. *acetylcholine receptor antibodies*); AChR-MG, miastenia gravis z przeciwciałami

przeciwno receptorowi acetylocholin (ang. *anti-acetylcholine receptor antibody - myasthenia gravis*); AWMF, *Arbeitsgemeinschaft Der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften*; FcRn, noworodkowy receptor Fc (ang. *neonatal Fc receptor*); GKS, glikokortykosteroidy; gMG, uogólniona miastenia (ang. *generalized Myasthenia Gravis*); HNS, *Hellenic Neurological Society*; IS, immunosupresyjne; IVIG, immunoglobulina ludzka podawana dożylnie; LRP4, białko związane z receptorem lipoproteiny o niskiej gęstości 4 (ang. *low-density lipoprotein receptor-related protein 4*); MG, miastenia (ang. *myasthenia gravis*); MuSK, mięśniowa swoista kinaza tyrozyny (ang. *muscle-specific tyrosine kinase*); MuSK-MG, miastenia gravis z przeciwciałami przeciwno swoistej dla mięśni kinazie tyrozynowej (ang. *Muscle-specific tyrosine kinase - Myasthenia gravis*); oMG, uogólniona miastenia oczna (ang. *ocular myasthenia gravis*); PE, plazmafereza; PM, przełom miasteniczny; PNS, *Portuguese Consensus Guidelines*; zPM, zagrażający przełom miasteniczny.

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 7. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
Efgartigimod+SoC	TAK		W opinii analityków Agencji, wybór efgartigimodu oraz rawulizumabu jako komparatora uznano za zasadny u chorych z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał anty-AChR.
Rawulizumab+SoC	TAK		
Placebo+SoC Wskazane przez wnioskodawcę jako komparator dodatkowy.	NIE	<i>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 zilucoplanu przyjęto efgartigimod i rawulizumab (komparatory główne). Dodatkowo, z uwagi na projektowanie badań dla nowoczesnych terapii w leczeniu miastonii w porównaniu z placebo (terapia dodana do leczenia standardowego), jako komparator dodatkowy przyjęto placebo dodane do terapii standardowej, dopasowanej indywidualnie do potrzeb pacjenta.</i>	W opinii Analityków SoC nie stanowi alternatywy wobec zilucoplanu u pacjentów kwalifikowanych do programu B.157. Zgodnie z opisem programu, pacjenci są włączani po nieskuteczności lub niewystarczającej odpowiedzi na SoC. SoC nie stanowi terapii, która zostanie zastąpiona przez wnioskowaną interwencję. Wnioskowana interwencja jest terapią dodaną do SoC.

Komentarz analityków Agencji

W opinii Analityków za właściwe komparatory dla analizowanej technologii we wnioskowanym wskazaniu uznano afgartigimod alfa+SoC, rawulizumab+SoC oraz rytuksymab+SoC.

Wytyczne kliniczne (PNS 2026, ABN 2025, HNS 2025, AWMF 2024, Gilhus 2024) oraz zapisy PL B.157 wskazują na możliwość zastosowania rytuksumabu również u pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwno receptorowi acetylocholin.

W związku z powyższym, zdaniem analityków Agencji, obok efgartigimodu i rawulizumabu, zasadnym jest uwzględnienie rytuksymabu jako komparatora w przedmiotowym wniosku.

Uwzględnienie rytuksymabu jako komparatora jest spójne z opinią NFZ: „Wnioskodawca nie uwzględnił rytuksymabu jako komparatora, uzasadniając to tym iż, stanowi on jeden z immunosupresyjnych leków wchodzących w skład terapii standardowej. Ponadto substancje czynne klasyfikowane są jako dwie różne grupy – rawulizumab oraz efgartigimod jako leczenie biologiczne, rytuksymab jako leczenie immunosupresyjne. Niemniej jednak dane (...) wskazują, że rytuksymab ma duży udział w przedmiotowym programie lekowym. Dodatkowo program dopuszcza dowolną zmianę terapii między dostępnymi lekami, nie wykluczając możliwości zamiany terapii z leków biologicznych na immunosupresyjne. Ponadto terapia rytuksymabem jest najtańsza względem innych leków w programie. Zdaniem Funduszu, rytuksymab powinien być zatem uwzględniony w analizach HTA co najmniej jako dodatkowa technologia opcjonalna.”

Wnioskodawca został wezwany do uwzględnienia rytuksymabu jako komparatora na etapie wezwania do uzupełnień analiz względem wymagań minimalnych. Wnioskodawca podtrzymał swoje stanowisko i nie uwzględnił rytuksymabu jako komparatora. W odpowiedzi na pismo w sprawie wymagań minimalnych, wnioskodawca wskazuje, że uwzględnienie rytuksymabu jako komparatora jest zasadne jedynie w populacji

chorych MuSK+ podkreślając, że (...) wybór komparatorów w populacji AChR+ został również zdefiniowany zgodnie z wcześniejszym wnioskiem dla rawulizumabu, gdzie pomimo refundacji rytuksymabu nie został on uwzględniony jako komparator. Wybór komparatorów dla rawulizumabu został pozytywnie zopiniowany przez AOTMiT (AWA Ultomiris 2024).

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, dr hab. n. med. Elżbiety Klimiec-Moskal, zawartą w opracowaniu AOTMiT nr OT.422.1.6.2024 dotyczącym rytuksymabu (AOTMiT RTX) terapia rytuksymabem jest szczególnie korzystna u pacjentów z przeciwciałami anty-MuSK.

Zgodnie z wytycznymi MGFA 2021 rytuksymab należy rozważyć jako wczesną opcję terapeutyczną u pacjentów z przeciwciałami MuSK+, u których odpowiedź na wstępną immunoterapię jest niezadowalająca. Skuteczność rytuksymabu w opornej na leczenie miastonii z przeciwciałami AChR+ jest niepewna (brak istotnej statystycznie różnicy w zakresie zmiany wyniku skali MG-ADL w porównaniu z placebo wykazany w badaniu BeatMG) (MGFA 2021, Nowak 2022).

Zgodnie z wynikami opracowania wtórnego Li 2025 łagodny przebieg choroby, brak oporności na leczenie, niska dawka rytuksymabu oraz obecność przeciwciał MuSK w porównaniu z przeciwciałami AChR przewidują lepszą skuteczność rytuksymabu w leczeniu chorych z miastenią uogólnioną (Li 2025).

Ponadto należy zaznaczyć, że placebo dodane do SoC zostało wskazane jako komparator dodatkowy w AKL, natomiast SoC nie został uwzględniony jako komparator w ramach AE oraz BIA. W odpowiedzi na powyższą uwagę, zaznaczono, że „Mając na uwadze obowiązywanie programu lekowego B.157 od 1 kwietnia 2024 r. oraz dostępność kilku opcji terapeutycznych o różnych mechanizmach działania (efgartigimod, rawulizumab, rytuksymab), a także biorąc pod uwagę stopień zaawansowania choroby i kryteria włączenia do programu lekowego, realnym wyborem dla pacjenta we wnioskowanym wskazaniu jest stosowanie innowacyjnego leczenia. W związku z tym terapia standardowa (SoC) nie stanowi terapii, która zostanie zastąpiona przez zilukoplan. Zilukoplan będzie dodawany do terapii standardowej.”

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem przeglądu systematycznego deklarowanym przez wnioskodawcę jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania zilukoplanu (Zilbrysq) w terapii dodanej w leczeniu uogólnionej miastonii u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR, ang. *acetylcholine receptor*) spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Kryteria selekcji badań dla zilukoplanu przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowy opis metodyki przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 1 AKL wnioskodawcy.

Tabela 8. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy z uogólnioną miastonią z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR).	Niespełnienie kryteriów włączenia	Populacja szersza niż wnioskowana, tj. bez uwzględnienia zapisów programu lekowego zawężających wnioskowaną populację względem wskazania rejestracyjnego.
Interwencja	Zilukoplan (Zilbrysq®) w dawce zgodnej z ChPL (ok. 0,3 mg/kg) w terapii dodanej do leczenia standardowego	Niespełnienie kryteriów włączenia	-
Komparatory	- efgartigimod, rawulizumab (w terapii dodanej do leczenia standardowego); - placebo w terapii dodanej do leczenia standardowego (komparator dodatkowy)	brak	Wytoczne kliniczne (PNS 2026, ABN 2025, HNS 2025, AWMF 2024, Gilhus 2024) oraz zapisy PL B.157 wskazują na możliwość zastosowania rytuksumabu również u pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino. W związku z powyższym, zdaniem analityków Agencji zasadnym jest uwzględnienie rytuksumabu jako komparatora we wnioskowanej populacji Wybór placebo jako komparatora jest niezasadny. W ramach PL B.157 pacjenci mają zapewniony dostęp do leczenia efgartigimodem, rawulizumabem i rytuksymabem (w terapii dodanej do SoC).

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Punkty końcowe	<u>Ocena skuteczności:</u> •zmiana wyniku MG-ADL – pierwszorzędowy punkt końcowy; •zmiana wyników QMG, MGC, MG-QoL 15r oraz Neuro-QoL; •odsetki chorych, u których wystąpiła: ≥ 3 pkt. redukcja wyniku MG-ADL oraz ≥ 2 pkt. redukcja wyniku MG-ADL (odsetek chorych u których wystąpiła co najmniej minimalna, klinicznie istotna poprawa); •odsetki chorych, u których wystąpiła: ≥ 5 pkt. redukcja wyniku QMG oraz ≥ 3 pkt. redukcja wyniku QMG (odsetek chorych u których wystąpiła co najmniej minimalna, klinicznie istotna poprawa); •odsetek chorych, u których zastosowano leczenie ratunkowe; •odsetek chorych doświadczających objawów o minimalnym nasileniu. <u>Ocena bezpieczeństwa:</u> •ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie leczenia (sTEAEs, ang. <i>serious treatment emergent adverse events</i>); •przerwanie leczenia ze względu na TEAEs; •TEAEs związane z leczeniem (trTEAEs, ang. <i>treatment-related, treatment emergent adverse events</i>) •zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu zaistniałe w czasie leczenia (svTEAEs, ang. <i>severe treatment emergent adverse events</i>) •zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie leczenia (TEAEs, ang. <i>treatment emergent adverse events</i>); •zgony; •infekcje.	-	
Typ badań	• efektywność kliniczna - badania randomizowane z grupą kontrolną; •opracowania wtórne - przeglądy systematyczne i raporty HTA; • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.	- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji, - badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków), - badania, dla których wyniki dostępne są jedynie w postaci doniesień konferencyjnych, a nie pełnotekstowej publikacji, - badania dotyczące jedynie miar laboratoryjnych, - badania przeprowadzone w populacji chorych z Azji, - badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia, - badania przeprowadzone w populacji zdrowych ochotników; - brak publikacji pełnotekstowej; - badania kliniczne, w których oceniano mniej niż 20 chorych w jednej grupie.	-
Inne kryteria	- Włączono publikacje w językach: angielskim i polskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).	-	-

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Zilukoplan vs. efgartigimod/rawulizumab

Nie odnaleziono badań pierwotnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania zilukoplanu w porównaniu do efgartigimodu lub rawulizumabu.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- dwa przeglądy systematyczne: Chen 2023 i Sacca 2023.

Dodatkowo przedstawiono wyniki analizy MAIC dla porównania zilukoplanu z rawulizumabem udostępnione przez wnioskodawcę.

Zilukoplan vs. placebo

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- jedno pierwotne badanie RCT fazy III z randomizacją (badanie RAISE) porównujące zilukoplan z placebo (publikacje pełnotekstowe: Howard 2023, Utsugisawa 2023, Howard 2025, Utsugisawa 2025, de la Borderie 2024, Weiss 2024; abstrakty: Boroojerdi 2024a, Channa 2023, Grimson 2023, Hanna 2025, Leite 2022, Masuda 2023, Suzuki 2023, Vu 2022, Weiss 2023, Weiss 2025),
- pięć opracowań wtórnych:
 - trzy przeglądy systematyczne: Chen 2023, Sacca 2023 i Zhong 2024,
 - dwa raporty HTA: NICE 2024, CADTH 2025,
- dodatkowe dowody naukowe:
 - badanie randomizowane fazy II Howard 2020 oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo zilukoplanu w dawkach 0,3 i 0,1 mg/kg/d oraz placebo (publikacja pełnotekstowa: Howard 2020; abstrakty: Howard 2018, Howard 2019a, Howard 2019b)
 - badanie RAISE-XT, będące przedłużoną obserwacją chorych włączonych do badań RAISE i Howard 2020 (publikacje pełnotekstowe: Howard 2024a, Hewamadduma 2025, Weiss 2024; abstrakty: Antozzi 2023, Blanchard 2025, Boroojerdi 2024b, Channa 2024, Falso 2024, Farmakidis 2023, Frangiamore 2024, Freimer 2023, Genge 2023a, Genge 2023b, Genge 2023c, Genge 2024a, Genge 2024b, Hewamadduma 2024, Howard 2024b, Howard 2024c, Howard 2025, Leite 2023, Leite 2024a, Leite 2024b, Murai 2025)

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono dwa badania efektywności praktycznej, w których oceniono stosowanie zilukoplanu w terapii dodanej w leczeniu uogólnionej miastonii w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (Di Martino 2025 i Di Stefano 2025).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (PubMed), Embase i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji (Zilbrysq, zilucoplan) i wnioskowanego wskazania tj. uogólnionej postaci miastonii. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 23.02.2026 r. W wyniku wyszukiwania, poza publikacjami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji nie odnaleźli publikacji spełniających kryteria włączenia.

W poniższej tabeli przedstawiono skrótową charakterystykę przeglądów systematycznych Chen 2023 i Sacca 2023.

Tabela 9. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla porównania ZILU vs. EFG i RAW

Opracowania wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Badania włączone dla poszczególnych interwencji
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe	
Chen 2023	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa przeciwciał monoklonalnych w leczeniu dorosłych chorych z uogólnioną miastenią (metaanaliza sieciowa)	Dorośli chorzy z uogólnioną miastenią MGFA II-V	Przeciwciała monoklonalne podawane dożylnie lub podskórnie, w tym zilukoplan, efgartigimod, rawulizumab. Komparator: placebo.	RCT	• skala MG-ADL; • skala QMG; • skala MGC; • skala MG-QoL-15r; • zdarzenia niepożądane;	13 RCT <u>ZILU</u> RAISE (Howard 2023) <u>EFG</u> ADAPT (Howard 2021)

					- ciężkie zdarzenia niepożądane; - zgony.	Howard 2019 <u>RTX</u> ³ BeatMG (Nowak 2022) RINOMAX (Piehl 2022)
Sacca 2023	Ocena skuteczności innowacyjnych terapii w leczeniu uogólnionej miastonii (metaanaliza sieciowa)	Chorzy z uogólnioną miastenią	Terapie innowacyjne, w tym zilucoplan, efgartigimod, rawulizumab. Komparator: placebo.	RCT	- skala MG-ADL; - skala QMG; - skala MGC; - skala MG-QoL-15r.	7 RCT <u>ZILU</u> RAISE (Howard 2023) <u>EFG</u> ADAPT (Howard 2021) <u>RTX</u> ³ BeatMG (Nowak 2022) RINOMAX (Piehl 2022)

Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziałach 4.1.2 i 4.2.2. AKL wnioskodawcy oraz w aneksie do analiz HTA wnioskodawcy (str. 17-18, 23-24).

4.1.1.2. Ocena badań

Ocena poprawności wyszukiwania

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych źródeł, haseł i sposób ich łączenia oraz metodyki selekcji abstraktów.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualizacyjne w bazach MEDLINE (PubMed) i Cochrane z zastosowaniem haseł dotyczących jednostki chorobowej oraz interwencji. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 23.02.2026 r. W wyniku wyszukiwania własnego poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu

Ocena jakości badań

Jakość opracowań wtórnych Chen 2023, Sacca 2023, Zhong 2024, NICE 2024, CADTH 2025 została oceniona z wykorzystaniem skali AMSTAR 2. Jakość przeglądu Chen 2023 została oceniona jako umiarkowana z powodu braku wyjaśnienia kryteriów wyboru typów badań klinicznych, braku opisu źródeł finansowania badań włączonych do przeglądu oraz braku informacji o powtórzeniu ekstrakcji danych. Opracowania Sacca 2023 i Zhong 2024 oraz raporty NICE 2024 i CADTH 2025 charakteryzowały się krytycznie niską jakością, z uwagi na błędy w kilku domenach krytycznych skali AMSTAR 2 – brak informacji o protokole zarejestrowanym przed rozpoczęciem przeglądu, brak przedstawienia listy badań wykluczonych, brak uwzględnienia ryzyka błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu (w 3 badaniach) oraz brak przeprowadzenia odpowiedniego badania dotyczącego błędów publikacji (błąd typu „małe badanie”). Zidentyfikowano ponadto błędy w zakresie domen niekrytycznych m.in. brak przedstawienia źródeł finansowania badań włączonych do przeglądu/metaanalizy.

Publikacje dotyczące oceny stosowania zilucoplanu w terapii dodanej w leczeniu uogólnionej miastonii w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej Di Stefano 2025 oceniono na 6/8 punktów w skali NICE, natomiast Di Martino 2025 oceniono na 7/9 punktów w skali NOS.

Analitycy Agencji nie wnoszą uwag do oceny wnioskodawcy.

Ograniczenia według wnioskodawcy:

- Jakość włączonych do analizy opracowań wtórnych oceniono na umiarkowaną do krytycznie niskiej w skali AMSTAR 2. Jakość opracowania wtórnego Chen 2023 została oceniona jako umiarkowana z powodu braku wyjaśnienia kryteriów wyboru typów badań klinicznych, braku opisu źródeł finansowania*

³ Wnioskodawca wskazał, że włączył badania dla RTX, tymczasem w analizach porównano ZILU vs. RAW. Dla RAW w PS włączono badanie CHAMPION NCT03920293.

badan włączonych do przeglądu oraz braku informacji o powtórzeniu ekstrakcji danych. Opracowania Sacca 2023 i Zhong 2024 oraz raporty NICE 2024 i CADTH 2025 charakteryzowały się krytycznie niską jakością, z uwagi na błędy w kilku domenach krytycznych skali AMSTAR 2 – brak informacji o protokole zarejestrowanym przed rozpoczęciem przeglądu, brak przedstawienia listy badań wykluczonych, brak uwzględnienia ryzyka błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu (w 3 badaniach) oraz brak przeprowadzenia odpowiedniego badania dotyczącego błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”). Zidentyfikowano ponadto błędy w zakresie domen niekrytycznych m.in. brak przedstawienia źródeł finansowania badań włączonych do przeglądu/metaanalizy.

- Ograniczeniem analizy pod kątem porównania z placebo (komparator dodatkowy) jest włączenie jedynie 1 badania randomizowanego, w którym wzięło udział 175 chorych. Biorąc pod uwagę fakt, iż miastenia jest chorobą rzadką, niewielka liczebność populacji w badaniu randomizowanym jest uzasadniona.
- Do ograniczeń badania RAISE, dotyczącej oceny skuteczności i bezpieczeństwa zilukoplanu (Zilbrysq, UCB Pharma) w porównaniu z placebo, stosowanymi w terapii dodanej do terapii standardowej w leczeniu uogólnionej miastonii u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholiny (AChR) należy jego krótki czas trwania (12 tygodni terapii), jednakże na podstawie charakterystyki odpowiedzi na hamowanie układu dopełniacza przeanalizowanej w oparciu o inne badania prowadzone w populacji chorych z miastenią, został on wybrany jako wystarczający do uzyskania rzetelnych wyników (Howard 2020). Celem zebrania informacji o długofalowej skuteczności i bezpieczeństwie stosowania zilukoplanu, przeprowadzone zostało badanie RAISE-XT, będące wieloośrodkowym, prowadzonym metodą otwartej próby przedłużeniem badania fazy II i III. Innym ograniczeniem badania jest stosowanie skali MG-QoL 15r dla której brak jest zdefiniowanej klinicznie istotnej różnicy. Uwzględniając jednak fakt, że dla innych skali w tym skali MG-ADL (stanowiącej pierwszorzędkowy punkt końcowy) określono klinicznie istotną różnicę i została ona osiągnięta przez pacjentów z grupy zilukoplanu, a ponadto zmiana wyniku MG-QoL 15r była istotna statystycznie na korzyść stosowania zilukoplanu w każdym ocenianym punkcie czasowym, wspomniane ograniczenia przypuszczalnie ma niewielki wpływ na jakość niniejszej analizy. W badaniu RAISE niemożliwym było oszacowanie przyjętego punktu końcowego, dotyczącego czasu potrzebnego do zastosowania terapii ratunkowej, ze względu na małą liczbę zdarzeń. Powodem była zbyt mała liczba zdarzeń, przez co oszacowanie wspomnianego parametru było niemożliwe. Dodatkowym ograniczeniem jest prowadzenie badania RAISE w warunkach pandemii COVID-19. Jak wspominają autorzy badania miało to jednak minimalny wpływ na planowe wizyty oraz wyniki. 1 pacjent zmarł z powodu COVID-19, 2 miesiące po odstawieniu zilukoplanu. Wspomniany pacjent był obciążony licznymi czynnikami ryzyka. 2 innych pacjentów z grupy zilukoplanu, którzy w trakcie badania RAISE zostali zainfekowani wirusem SARS-CoV-2, wyzdrowiało przy jednoczesnej kontynuacji terapii zilukoplanem.

Do ograniczeń badania Howard 2020 należała mała liczebność populacji, obejmująca jedynie 15 bądź 14 chorych w zależności od przypisanej grupy.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W opracowaniu wtórnym Chen 2023 uwzględniono ograniczoną liczbę badań randomizowanych (13 badań dla 1167 pacjentów), co mogło być przyczyną braku istotnych statystycznie różnic w zakresie analizowanych punktów końcowych. Porównanie między analizowanymi technologiami opiera się na metaanalizie sieciowej, co może ograniczać wiarygodność badania. Ograniczeniem była również niewielka liczebność populacji i krótki okres obserwacji badań klinicznych II fazy włączonych do analizy. W niektórych publikacjach nie były dostępne dane dotyczące m.in. odsetka pacjentów z ujemnym wynikiem badania na obecność przeciwciał, zmiany stężenia IgG w surowicy oraz zmiany poziomu przeciwciał w stosunku do wartości wyjściowych. Różnice w projekcie badań, kryteriach włączenia i wykluczenia oraz charakterystyce wyjściowej pacjentów (m.in. średni wiek, czas trwania choroby) mogły przyczynić się do rozbieżności statystycznych (na podstawie publikacji Chen 2023).
- W badaniach włączonych do opracowania wtórnego Sacca 2023 skuteczność leczenia oceniono po 26 tygodniach leczenia rawulizumabem, 28 dniach leczenia efgartigimodem i 12 tygodniach leczenia zilukoplanem. Ograniczeniem są również różne punkty odcięcia stosowane przy ocenie skuteczności terapii lekami z grupy antagonistów receptora Fc i inhibitorów białka C5 dopełniacza, różnice w kryteriach włączenia/wykluczenia między włączonymi badaniami (tj. dane serologiczne i wcześniejsze leczenie), niewielka liczba pacjentów oraz brak badań *head-to-head*.
- Tylko połowa pacjentów w badaniu RAISE (51% w ramieniu ZILU i 50% w ramieniu PLA) została uznana za oporną na leczenie. Uczestnika badania uznawano za opornego na leczenie, jeśli był on leczony przez co najmniej 1 rok przy użyciu co najmniej dwóch z następujących terapii: prednizon, azatiopryna, mykofenolat, cyklosporyna, cyklofosfamid, metotreksat, takrolimus, rytuksymab, eculizumab lub inne kortykosteroidy; lub jeśli w przeszłości był on leczony co najmniej jedną z tych terapii przez co najmniej

1 rok i wymagał przewlekłej plazmaferezy, dożylnego podawania immunoglobulin lub podskórnego podawania immunoglobulin co najmniej co 3 miesiące w ciągu 12 miesięcy poprzedzających włączenie do badania.

- Różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów pomiędzy ramionami badania RAISE w zakresie odsetka pacjentów po tymektomii (52% w ramieniu ZILU i 42% w ramieniu PLA) oraz aktualnie przyjmowanych leków na miastenię.
- Zgodnie z kryteriami włączenia do leczenia ZILU w ramach proponowanego PL mają być kwalifikowani pacjenci z rozpoznaniem miastении uogólnionej według MGFA z klas II, III lub IV. Jednak do badania RAISE włączono niewielki odsetek pacjentów z klasy IV (po 5% w każdym z ramion badania), co ogranicza wnioskowanie w tej subpopulacji pacjentów.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Ograniczenia dotyczące syntezy wyników zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

- *Ograniczeniem analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących zilucoplan z efgartigimodem lub rawulizumabem i przedstawienie wyników porównania skuteczności i bezpieczeństwa jedynie na podstawie opublikowanych metaanaliz sieciowych (Chen 2023 i Sacca 2023).*

• [REDACTED]

Ograniczenia dotyczące syntezy wyników zidentyfikowane przez analityków:

- Nie odnaleziono badań przeprowadzonych w specyficzniej zdefiniowanej populacji chorych spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, a więc chorych z objawami pomimo leczenia miastении, dla których w historii interwencji farmakologicznych odnotowano poniższe terapie:
 - a) leczenie immunosupresyjne kortykosteroidami doustnymi przez co najmniej 6 miesięcy, w tym co najmniej 3 miesiące w dawce dobowej odpowiadającej co najmniej 30 mg prednizonu (lub 0,5 mg/kg masy ciała u pacjentów z masą ciała poniżej 60 kg),
 - b) stosowanie dwóch leków z klasy niesteroidowych leków immunosupresyjnych, w tym jeden przez co najmniej 12 m-cy, drugi co najmniej 6 m-cy,
 - c) utrzymujące się objawy istotnie utrudniające codzienne funkcjonowanie (MGFA $\geq$ IIa) i ciężkie zaostrzenie wymagające terapii ratunkowej (IVIg lub plazmaferezy) / przełom miastениczny w ciągu roku poprzedzającego rozpoczęcie leczenia terapią dostępną w ramach programu lekowego.
- Wnioskodawca nie uwzględnił jako komparatora rytuksymabu. W piśmie do wnioskodawcy dotyczącym niespełnienia wymagań minimalnych, Agencja zwróciła się z prośbą o uwzględnienia w analizach rytuksymabu jako komparatora. W odpowiedzi na ww. pismo wnioskodawca wskazał: „Wybór komparatorów w populacji AChR+ został również zdefiniowany zgodnie z [REDACTED]”

[REDACTED]

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, dr hab. n. med. Elżbiety Klimiec-Moskał, zawartą w opracowaniu AOTMiT nr OT.422.1.6.2024 dotyczącym rytuksymabu (AOTMiT RTX) terapia rytuksymabem jest szczególnie korzystna u pacjentów z przeciwciałami anti-MuSK. Zgodnie z wytycznymi MGFA 2021 rytuksymab należy rozważyć jako wczesną opcję terapeutyczną u pacjentów z przeciwciałami MuSK+, u których odpowiedź na wstępną immunoterapię jest niezadowalająca. Skuteczność rytuksymabu w opornej na leczenie miastении z przeciwciałami AChR+ jest niepewna (brak istotnej statystycznie różnicy w zakresie zmiany wyniku skali MG-ADL w porównaniu z placebo wykazany w badaniu BeatMG) (MGFA 2021, Nowak 2022). Zgodnie z wynikami opracowania wtórnego Li 2025 łagodny przebieg choroby, brak oporności na leczenie, niska dawka rytuksymabu oraz obecność przeciwciał MuSK w porównaniu z przeciwciałami AChR przewidują lepszą skuteczność rytuksymabu w leczeniu chorych z miastenią uogólnioną (Li 2025). W związku z powyższym rytuksymab (off-label) nie został uwzględniony jako komparator dla zilucoplanu w populacji chorych AChR+.”
- Wnioskodawca nie przeprowadził porównania pośredniego skuteczności zilucoplanu względem efgartigimodu alfa. W odniesieniu do prośby o wyjaśnienie przyczyny braku przeprowadzenia analizy MAIC dla porównania z efgartigimodem wnioskodawca wskazuje: „[REDACTED]”

•

•

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Tabela 10. Charakterystyka skali używanych w badaniach uwzględnionych w przeglądzie (AKL Wnioskodawcy)

Skala	Opis
MG-ADL	Skala MG-ADL (ang. <i>Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living scale</i>) składa się z 8 domen, umożliwiających ocenę ciężkości objawów miastonii. Wyższe wyniki oznaczają cięższą postać choroby, a co za tym idzie większe trudności w wykonywaniu codziennych aktywności. Łączny wynik w skali MG-ADL mieści się w zakresie 0-24 punkty. Przyjmuje się, że 2-punktowa poprawa wyniku MG-ADL ma znaczenie kliniczne (Wolfe 1999, Muppidi 2011).
QMG	Skala QMG (ang. <i>Quantitative Myasthenia Gravis</i>) to ustandaryzowany i zwalidowany punktowy system oceny stanu zdrowia chorego z miastenią (Barnett 2012). Skala sprawdza 13 elementów, w tym zajęcie oczu i twarzy, połykanie, mowę, siłę kończyn i natężoną pojemność życiową (FVC). Punktacja dla każdej pozycji waha się od braku słabości (0) do poważnego osłabienia (3), przy ogólnym zakresie punktacji od 0 do 39. Im wyższy wynik QMG tym większe upośledzenie badanej funkcji. Szacuje się, że poprawa wyniku QMG o 2-3 punkty może wskazywać na klinicznie istotną poprawę stanu zdrowia chorego (Barohn 1998). Zmiana o 2 punkty jest klinicznie istotna u chorych z chorobą o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, natomiast zmiana o 3 punkty jest klinicznie istotna u chorych z cięższym przebiegiem choroby (Thomsen 2020, Barnett 2018).
MGC	Skala MGC (ang. <i>Myasthenia Gravis-Composite</i>) została zwalidowana (Burns 2010) i sprawdza 10 pozycji, przy czym poszczególne pozycje mają różną wagę. Ogólny wynik mieści się w zakresie od 0 do 50, przy czym wyższy wynik wskazuje na cięższy przebieg choroby. Za klinicznie znaczącą zmianę uważa się zmianę o 3 punkty (Benatar 2012, Muppidi 2011, Burns 2010).
MG-QoL-15r	MG-QoL15r to krótka ankieta wypełniana przez uczestnika badania, która ma na celu ocenę niektórych aspektów jakości życia związanej z miastenią. Skala MG-QoL-15r została zaprojektowana w celu oceny perspektywy pacjenta w codziennej praktyce klinicznej lub w badaniu klinicznym. Skala MG-QoL-15r składa się z 15 elementów.
Neuro-QoL	Skala oceny jakości życia w zakresie objawów neurologicznych (ang. <i>Neurological Quality of Life, Neuro-QoL</i>) to skala oceniająca i monitorująca fizyczne, psychiczne i społeczne skutki schorzeń neurologicznych u dorosłych i dzieci. Im niższy wynik oceny Neuro-QoL tym w lepszym stanie znajduje się chory (HM 2023).

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

Zilukoplan vs. efgartigimod

Wyniki opracowań wtórnych dla porównania ZILU i EFG stosowanych w terapiach dodanych do aktualnie stosownego leczenia w populacji chorych z uogólnioną miastenią są niespójne w odniesieniu do redukcji wyniku w skali MG-ADL, wskazując na IS różnicę na korzyść ZILU (Chen 2023) lub brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami (Sacca 2023). Wykazano IS różnicę na korzyść ZILU w zakresie redukcji wyniku w skali MGC (Chen 2023) oraz brak IS różnic między ZILU i EGF w zakresie redukcji wyniku w skali QMG (Chen 2023, Sacca 2023) i skali MG-QoL-15r, służącej ocenie jakości życia (Chen 2023).

Tabela 11. Wyniki analizy skuteczności – porównanie ZILU vs. EFG

Punkt końcowy (zmiana od wartości początkowej)	Badanie	MD [95%CI]	p
MG-ADL	Chen 2023	-1,51 [-2,56; -0,46]	<0,05
	Sacca 2023	0,49 [-1,11; 2,09]	NS
MGC	Chen 2023	-2,43 [-4,46; -0,39]	<0,05
QMG	Chen 2023	-1,16 [-2,36; 0,04]	NS
	Sacca 2023	2,13 [-0,01; 4,27]	NS
MG-QoL-15r	Chen 2023	-0,34 [-2,1; 1,41]	NS

Wykaz skrótów: CI, przedział ufności (ang. *confidence interval*); EFG, efgartigimod; MD, różnica średnich (ang. *mean difference*); MG-ADL, ocena czynności dnia codziennego u chorych z miastenią (ang. *myasthenia gravis activities of daily living*); MGC, złożona skala oceny miastonii (ang. *Myasthenia Gravis Composite*); QMG, skala ilościowa oceny miastonii (ang. *Quantitative Myasthenia Gravis*); MG-QoL15r, 15 elementowa skala, służąca do oceny jakości życia pacjentów z miastenią (ang. *myasthenia gravis quality of life 15-item revised*); ZILU, zilukoplan.

Zilukoplan vs. rawulizumab

Opracowania wtórne

Wyniki opracowań wtórnych dla porównania ZILU i RAW stosowanych w terapiach dodanych do aktualnie stosownego leczenia w populacji chorych z uogólnioną miastenią wskazują na brak IS różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w zakresie redukcji wyniku w skali MG-ADL (Chen 2023, Sacca 2023). Wyniki w zakresie redukcji wyniku w skali QMG są niespójne, wskazując na IS różnicę na korzyść ZILU (Chen 2023) lub brak istotnych statystycznie różnic między porównywanymi terapiami (Sacca 2023). Wykazano IS różnicę na korzyść ZILU w zakresie redukcji wyniku w skali MG-QoL-15r, służącej ocenie jakości życia (Chen 2023).

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności – porównanie ZILU vs. RAW

Punkt końcowy (zmiana od wartości początkowej)	Badanie	MD [95%CI]:	P
MG-ADL	Chen 2023	-0,39 [-0,8; 0,01]	NS
	Sacca 2023	-0,42 [-2,05; 1,21]	NS
QMG	Chen 2023	-0,94 [-1,44; -0,44]	<0,05
	Sacca 2023	-1,07 [-3,05; 0,91]	NS
MG-QoL-15r	Chen 2023	-0,79 [-1,49; -0,1]	<0,05

Wykaz skrótów: CI, przedział ufności (ang. *confidence interval*); MD, różnica średnich (ang. *mean difference*); MG-ADL, ocena czynności dnia codziennego u chorych z miastenią (ang. *myasthenia gravis activities of daily living*); QMG, skala ilościowa oceny miastonii (ang. *Quantitative Myasthenia Gravis*); MG-QoL15r, 15 elementowa skala, służąca do oceny jakości życia pacjentów z miastenią (ang. *myasthenia gravis quality of life 15-item revised*); ZILU, zilukoplan.

Analiza pośrednia MAIC – dane nieopublikowane (opracowanie udostępnione przez wnioskodawcę)

Porównanie pośrednie ZILU vs. RAW przeprowadzono na podstawie

4

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności –

⁴ Informacja na podstawie materiałów poufnych przekazanych przez wnioskodawcę.

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności –

);

Komentarz analityków Agencji

Biorąc pod uwagę fakt, iż w opinii analityków Agencji zasadne jest uwzględnienie rytuksymabu jako komparatora, poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności ZILU vs. RTX na podstawie przeglądów systematycznych włączonych do AKL wnioskodawcy.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności – porównanie ZILU vs. RTX

Punkt końcowy (zmiana od wartości początkowej)	Badanie	MD [95%CI]	p
MG-ADL	Chen 2023	-1,14 [-2,46; 0,18]	NS
	Sacca 2023	-1,21 [-3,06; 0,64]	NS
MGC	Chen 2023	-1,5 [-4,84; 1,81]	NS
QMG	Chen 2023	-1,13 [-3,03; 0,8]	NS
	Sacca 2023	-1,21 [-3,77; 1,35]	NS

Wykaz skrótów: CI, przedział ufności (ang. *confidence interval*); MD, różnica średnich (ang. *mean difference*); MG-ADL, ocena czynności dnia codziennego u chorych z miastenią (ang. *myasthenia gravis activities of daily living*); MGC, złożona skala oceny miastennii (ang. *Myasthenia Gravis Composite*); QMG, skala ilościowa oceny miastennii (ang. *Quantitative Myasthenia Gravis*); RTX, rytuksymab; ZILU, zilucoplan.

Wyniki opracowań wtórnych dla porównania ZILU i RTX stosowanych w terapiach dodanych do aktualnie stosownego leczenia w populacji chorych z uogólnioną miastenią wskazują na brak IS różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w zakresie redukcji wyniku w skali MG-ADL, MGC i QMG (Chen 2023, Sacca 2023).

Poniżej przedstawiono wyniki rankingu skuteczności dla każdej analizowanych terapii z publikacji Sacca 2023 w odniesieniu do skal MG-ADL i QMG na podstawie metaanalizy sieciowej wraz z informacją o statusie refundacyjnym w Polsce.

Tabela 16. Pole powierzchni pod krzywą dla danej interwencji (SUCRA) i prawdopodobieństwo bycia najskuteczniejszą technologią

Produkt leczniczy	MG-ADL		QMG		Status refundacyjny w Polsce
	SUCRA	Prawdopodobieństwo bycia najlepszym (%)	SUCRA	Prawdopodobieństwo bycia najlepszym (%)	
Ekulizumab	50,5	7,6	51,4	1,1	Nie jest finansowany w gMG
Efgartigimod	77,4	31,5	93,2	62,6	Refundowany w ramach PL B.157
Rawulizumab	41,9	2,4	28,3	0,0	Refundowany w ramach PL B.157
Rozanolixizumab 7 mg	75,2	20,6	59,9	1,3	Nie jest refundowany. Rada Przejrzystości uznała za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Rystiggo we wnioskowanym wskazaniu (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 164/2025). Prezes Agencji wydał rekomendację warunkowo pozytywną (Rekomendacja nr 173/2025).
Rozanolixizumab 10 mg	76,5	28,1	87,1	34,0	Dawka niezgodna z ChPL

Zilukoplan	56,7	9,5	51,7	1,0	Nie jest refundowany. Technologia przedmiotowa niniejszej AWA
Rytuksymab	20,5	0,3	27,9	0,0	Refundowany w ramach PL B.157
Placebo	1,2	0,0	0,5	0,0	-

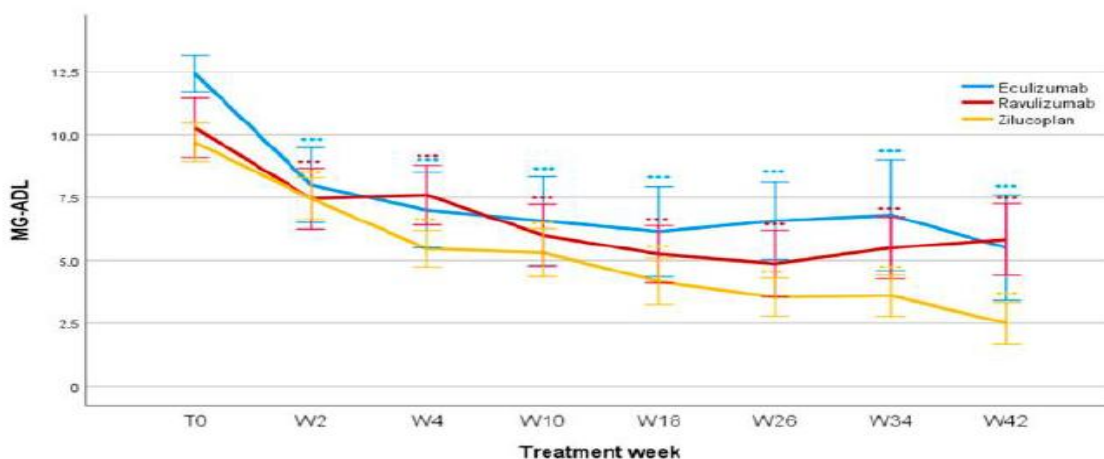
Wykaz skrótów: CI, przedział ufności (ang. *confidence interval*); MG-ADL, ocena czynności dnia codziennego u chorych z miastenią (ang. *myasthenia gravis activities of daily living*); MGC, złożona skala oceny miastonii (ang. *Myasthenia Gravis Composite*); QMG, skala ilościowa oceny miastonii (ang. *Quantitative Myasthenia Gravis*); RTX, rytuksymab; SUCRA, pole powierzchni pod krzywą (ang. *surface under the cumulative ranking curve*); ZILU, zilukoplan.

Efgartigimod osiągnął najwyższe prawdopodobieństwo bycia interwencją najskuteczniejszą w zakresie analizowanych punktów końcowych. Prawdopodobieństwo dla zilukoplanu było niższe niż dla efgartigimodu i rozanolixizumabu, ale wyższe niż dla rawulizumabu i rytuksymabu.

4.2.2. Wyniki analizy skuteczności – badania RWE

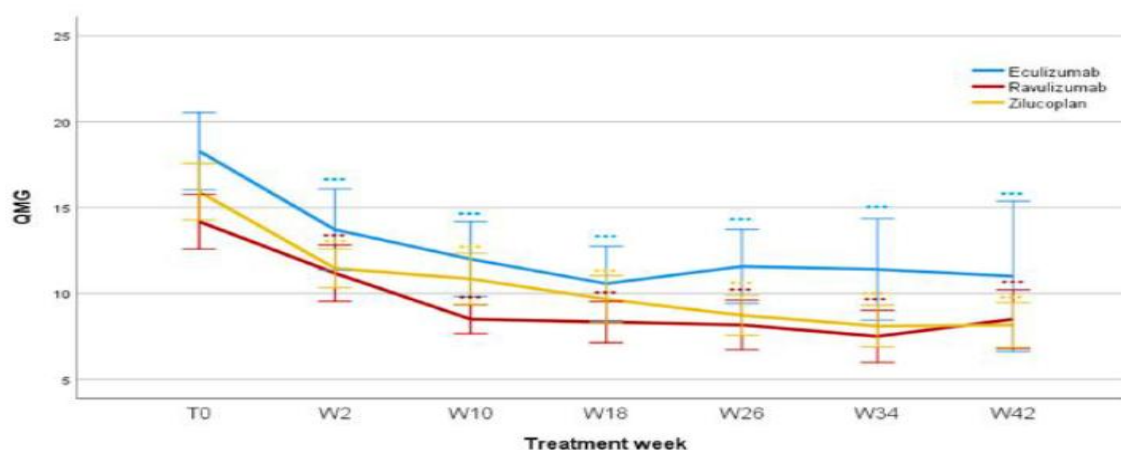
Wyniki badania Di Stefano 2025 potwierdzają skuteczność ZILU w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w zakresie redukcji wyników w skalach MG-ADL, MGC i QMG, a także wskazują na zmniejszenie dawki prednizonu w porównaniu z wartościami wyjściowymi do 24. tygodnia. Szczegółowe wyniki w zakresie ww. punktów końcowych przedstawiono w aneksie do analiz HTA wnioskodawcy (str. 19-22).

W badaniu Di Martino 2025 porównywano wyniki leczenia zilukoplanem, rawulizumabem oraz ekulizumabem do 42. tygodnia. Wykazano skuteczność ZILU w zakresie redukcji wyniku w skali MG-ADL, QMG i MGC oraz zmniejszenia dobowej dawki prednizonu w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Nie stwierdzono IS różnic pomiędzy wynikami redukcji wyniku MG-ADL QMG oraz MGC u chorych leczonych rawulizumabem i zilukoplanem. Nie odnotowano IS różnic w zakresie leczenia kortykosteroidami pomiędzy ramionami badania w 34 tygodniu. Szczegółowe wyniki przedstawiono na poniższych wykresach.



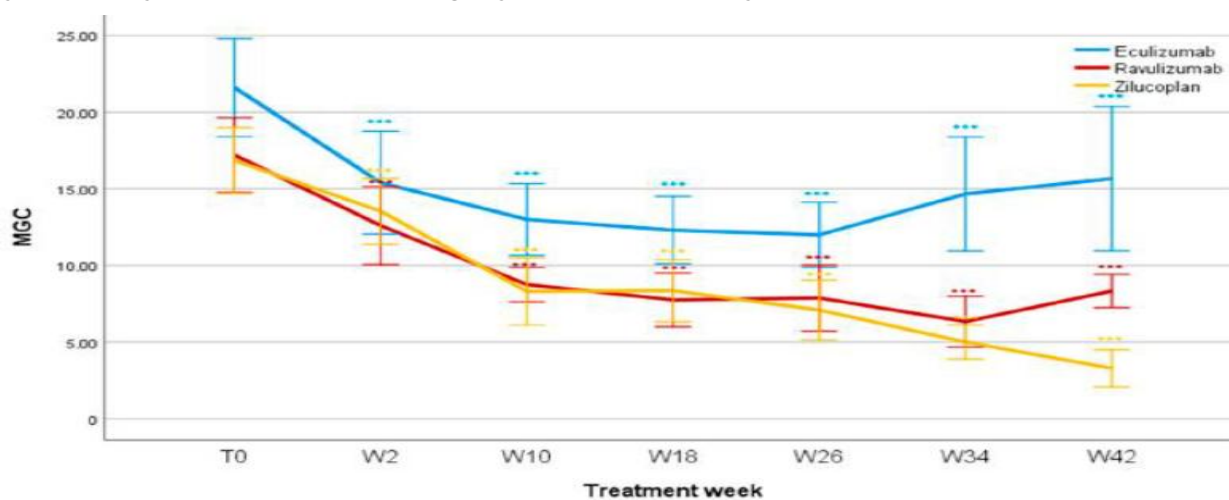
*** $p < 0,001$; W - tydzień.

Rysunek 1. Wyniki skali MG-ADL w poszczególnych punktach czasowych w badaniu Di Martino 2025



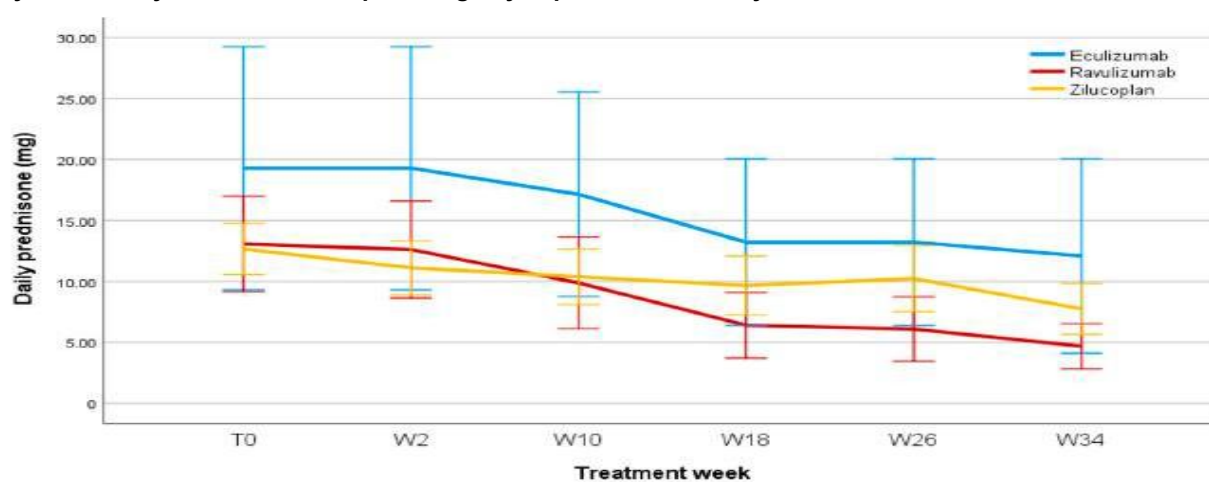
*** $p < 0,001$; W - tydzień.

Rysunek 2. Wyniki skali QMG w poszczególnych punktach czasowych w badaniu Di Martino 2025



*** $p < 0,001$; W - tydzień.

Rysunek 3. Wyniki skali MGC w poszczególnych punktach czasowych w badaniu Di Martino 2025



Rysunek 4. Dawka dobowa prednizonu w poszczególnych punktach czasowych w badaniu Di Martino 2025

4.2.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo terapii ZILU w porównaniu z EFG oraz RAW oceniono na podstawie metaanalizy sieciowej Chen 2023; do porównania z RAW dodatkowo włączono również wyniki badania RWE Di Martino 2023. Porównanie ZILU i PLC zostało dokonane na podstawie danych z badania RAISE oraz badania Howard 2020.

Zilukoplan vs. efgartigimod

Opracowania wtórne (Chen 2023)

Nie wykazano IS różnicy między porównywanymi grupami, tj. ZILU i EFG, w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych łącznie. Biegunka występowała IS częściej u pacjentów przyjmujących ZILU niż EFG.

Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy (s. 76-77).

Tabela 17. Wyniki analizy bezpieczeństwa – porównanie: ZILU vs. EFG (Chen 2023)

Punkt końcowy		ZILU vs. EFG	
		OR [95%CI]:	p
Zdarzenia niepożądane łącznie		2,08 [0,76;5,56]	ns
Biegunka	po wykluczeniu badania BeatMG	7,8 [1,4;67,56]	<0,05
	po wykluczeniu badania RINOMAX	7,82 [1,44;70,15]	<0,05

Wykaz skrótów: CI, przedział ufności (ang. *confidence interval*); EFG, efgartigimod; nd, nie dotyczy; ns, nieistotny statystycznie (ang. *not significant*); OR, iloraz szans, ang. *odds ratio*; PLC, placebo; ZILU, zilukoplan.

Metaanaliza parami nie wykazała IS różnicy w między ZILU i EFG w porównaniu z PLC w zakresie zdarzeń niepożądanych łącznie, ciężkich zdarzeń niepożądanych łącznie oraz bólu głowy. Biegunka występowała IS częściej przy stosowaniu ZILU niż PLC.

Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy (s. 76-77).

Tabela 18. Wyniki analizy bezpieczeństwa – analiza parami: ZILU vs. PLC oraz EFG vs. PLC (Chen 2023)

Punkt końcowy	ZILU vs. PLC				EFG vs. PLC			
	RR [95%CI]	p	OR [95%CI]	p	RR [95%CI]	p	OR [95%CI]	p
Zdarzenia niepożądane łącznie	1,1 [0,91;1,3]	NS	1,38 [0,70;2,73]	NS	0,93 [0,81;1,1]	NS	0,67 [0,32;1,39]	NS
Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie	nd	NS	0,85 [0,36;2,01]	NS	nd	NS	0,54 [0,15;1,93]	NS
Ból głowy	0,95 [0,47;1,9]	NS	0,94 [0,41;2,14]	NS	1,1 [0,68; 1,7]	NS	1,09 [0,58;2,05]	NS
Biegunka	5,2 [1,3; 37,0]	<0,05	4,96 [1,04;23,67]	<0,05	0,69 [0,26; 1,7]	NS	0,67 [0,24;1,84]	NS

Wykaz skrótów: CI, przedział ufności (ang. *confidence interval*); EFG, efgartigimod; nd, nie dotyczy; ns, nieistotny statystycznie (ang. *not significant*); OR, iloraz szans (ang. *odds ratio*); PLC, placebo; ZILU, zilukoplan.

Zilukoplan vs. rawulizumab

Opracowania wtórne (Chen 2023)

Nie wykazano IS różnicy między ZILU a RAW w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych łącznie oraz biegunki. Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy (s.78-79).

Tabela 19. Wyniki analizy bezpieczeństwa – porównanie: ZILU vs. RAW (Chen 2023)

Punkt końcowy	Wyłączenia	ZILU vs. RAW	
		OR [95%CI]:	p
Zdarzenia niepożądane łącznie	Brak	1,39 [0,55;3,45]	NS
Biegunka	po wykluczeniu badania BeatMG	4,18 [0,82;33,83]	NS
	po wykluczeniu badania RINOMAX	4,2 [0,83;34,77]	NS

Wykaz skrótów: CI, przedział ufności (ang. *confidence interval*); nd, nie dotyczy; ns, nieistotny statystycznie (ang. *not significant*); OR, iloraz szans (ang. *odds ratio*); PLC, placebo; RAW, rawulizumab; ZILU, zilukoplan.

Metaanaliza parami nie wykazała IS między ZILU i RAW w porównaniu z PLC w zakresie częstości występowania bólu głowy, zdarzeń niepożądanych łącznie oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych łącznie. IS częściej biegunka występowała przy stosowaniu ZILU niż przy PLC.

Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy (s. 78-79).

Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa – analiza parami: ZILU vs. PLC oraz RAW vs. PLC (Chen 2023)

Punkt końcowy	ZILU vs. PLC				RAW vs. PLC			
	RR [95%CI]	p	OR [95%CI]	p	RR [95%CI]	p	OR [95%CI]	p
Zdarzenia niepożądane łącznie	1,1 [0,91;1,3]	NS	1,38 [0,70;2,73]	NS	1,0 [0,65;1,5]	NS	1,00 [0,53;1,87]	NS
Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie	nd	NS	0,85 [0,36;2,01]	NS	nd	NS	1,62 [0,76;3,47]	NS
Ból głowy	0,95 [0,47;1,9]	NS	0,94 [0,41;2,14]	NS	0,73 [0,40;1,30]	NS	0,96 [0,46;2,00]	NS
Biegunka	5,2 [1,3;37,0]	<0,05	4,96 [1,04;23,67]	<0,05	1,3 [0,59;2,7]	NS	1,30 [0,55;3,08]	NS

Wykaz skrótów: CI, przedział ufności (ang. *confidence interval*); nd, nie dotyczy; ns, nieistotny statystycznie (ang. *not significant*); OR, iloraz szans (ang. *odds ratio*); PLC, placebo; RAW, rawulizumab; RR, ryzyko względne, ang. *risk ratio*; ZILU, zilukoplan.

Badania RWE

Przedstawione wyniki badania Di Martino 2025 ograniczono do przedstawienia zdarzeń niepożądanych występujących u co najmniej 10% pacjentów w którejkolwiek z badanych grup. Wśród chorych leczonych ZILU wystąpiły zdarzenia niepożądane, głównie o łagodnym nasileniu, związane z podawaniem leku: reakcja w miejscu podania, ból głowy i nudności.

Szczegółowe wyniki znajdują się w aneksie do analiz HTA wnioskodawcy (s.29).

Tabela 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa – porównanie: ZILU vs. RAW (Di Martino 2025)

Zdarzenie niepożądane	RAW n/N (%)	ZILU n/N (%)
Zdarzenia niepożądane łącznie	5/11 (45)	8/13 (62)
Nudności	3/11 (27)	2/13 (15)
Gorączka	2/11 (18)	0/13 (0)
Ból głowy	0/11 (0)	4/13 (31)
Reakcja w miejscu podania	0/11 (0)	8/13 (62)

Wykaz skrótów: n, liczba obserwacji lub zdarzeń w grupie; N, całkowita liczba chorych w grupie; RAW, rawulizumab; ZILU, zilukoplan.

Zilukoplan vs. placebo

Badania pierwotne (badanie RAISE)

Najczęstsze zdarzenia niepożądane u pacjentów przyjmujących ZILU to zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie leczenia (TEAEs), TEAEs związane z leczeniem oraz infekcje. IS między ZILU i PLC wykazano jedynie w przypadku częstości występowania biegunek. Zgon odnotowany w grupie ZILU oraz zgon w grupie PLC nie były związane z leczeniem.

Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy (s. 80-90).

Tabela 22. Analiza bezpieczeństwa: zilukoplan vs. placebo (badanie RAISE)

Zdarzenia niepożądane	ni(%) / nk(%)	Ni/Nk	ZILU vs. PLC				
			OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Ciężkie zdarzenia niepożądane (sTEAEs)	11(13)/13(15)	86/88	0,85 [0,36;2,01]	ns	-0,02 [-0,12;0,08]	ns	na
trTEAEs	28(33)/22(25)		1,45 [0,75;2,80]	ns	0,08 [-0,06;0,21]	ns	na
svTEAEs	10(12)/11(13)		0,92 [0,37;2,30]	ns	-0,01 [-0,11;0,09]	ns	na
Zgony*	1(1)/1(1)		1,02 [0,06;16,63]	ns	0,00 [-0,03;0,03]	ns	na
TEAEs*	66 (77)/ 62 (70)		0,92 [0,37;2,30]	ns	-0,01 [-0,11;0,09]	ns	na
Zasinienie w miejscu podania	14 (16)/ 8 (9)		1,94 [0,77;4,90]	ns	0,07 [-0,03;0,17]	ns	na

Ból głowy	13 (15)/ 14 (16)		0,94 [0,41;2,14]	ns	-0,01 [-0,12;0,10]	ns	na
Biegunka	9 (10)/ 2 (2)		5,03 [1,05;23,98]	0,04	0,08 [0,01;0,15]	0,03	12 [6;98]
Pogorszenie miastonii	9 [^] (10)/ 8 [^] (9)		1,17 [0,43;3,19]	ns	0,01 [-0,07;0,10]	ns	na
Infekcje	23 (27)/ 16 (18)		1,64 [0,80;3,38]	ns	0,09 [-0,04;0,21]	ns	na
Infekcje górnych dróg oddechowych	12 (14)/ 6 (7)		2,22 [0,79;6,20]	ns	0,07 [-0,02;0,16]	ns	na

Wykaz skrótów: CI, przedział ufności (ang. confidence interval); na, liczba obserwacji lub zdarzeń w grupie interwencji; Ni, całkowita liczba chorych w grupie interwencji; nk, liczba obserwacji lub zdarzeń w grupie kontrolnej; Nk, całkowita liczba chorych w grupie kontrolnej; NNT, liczba chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (ang. *number needed to treat*); ns, nieistotne (ang. *not significant*); OR, iloraz szans, (ang. *odds ratio*); PLC, placebo; RD, różnica ryzyka (ang. *risk difference*); svTEAEs, zdarzenie niepożądane o ciężkim nasileniu zaistniałe w czasie leczenia (ang. *severe treatment emergent adverse events*); TEAEs, zdarzenie niepożądane zaistniałe w czasie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*); trTEAEs, TEAEs związane z leczeniem (ang. *treatment-related treatment emergent adverse events*); ZILU, zilukoplan.

* Żaden ze zgonów tj. ten który wystąpił na skutek krwotoku mózgowego w grupie placebo oraz na skutek COVID-19 w grupie zilukoplanu nie został uznany za związany z przyjmowaną interwencją.

**wymienione poszczególne TEAEs obejmowały zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów w jednej z grup;

[^]2 pacjentów z grupy ZILU i 8 pacjentów z grupy PLA otrzymało leczenie ratunkowe.

Analiza dodatkowa (badanie Howard 2020)

Najczęstsze zdarzenia niepożądane u pacjentów przyjmujących ZILU w dawce 0,3mg/kg (zgodnej z ChPL) to zdarzenia niepożądane (AEs), AEs związane z leczeniem (trAEs) oraz miejscowa reakcja po iniekcji leku.

Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL Wnioskodawcy (s.97-98).

Tabela 23. Wyniki analizy bezpieczeństwa: ZILU vs. PLC (Howard 2020)

Zdarzenia niepożądane	ZILU _{0,3mg/kg} n/N (%)	ZILU _{0,1mg/kg} n/N (%)	PLC n/N (%)
AEs	12/14 (86)	12/15 (80)	12/15 (80)
trAEs*	3/14 (21)	8/15 (53)	3/15 (20)
Ból głowy	2/14 (14)	4/15 (27)	1/15 (7)
Miejscowa reakcja po iniekcji leku	3/14 (21)	4/15 (27)	2/15 (13)

Wykaz skrótów: AEs, zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); n, liczba obserwacji lub zdarzeń w grupie; N, całkowita liczba chorych w grupie; PLC, placebo; trAEs, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*); ZILU, zilukoplan.

* Poszczególne trAEs obejmowały zdarzenia, które wystąpiły u więcej niż 1 chorego.

Dodatkowe komunikaty bezpieczeństwa

Wnioskodawca przedstawił wyniki wyszukiwania informacji dotyczących bezpieczeństwa ZILU na stronach URPL, EMA i FDA wykonanego w dniu 11.07.2025. Na żadnej z wymienionych stron nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa ZILU. Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w dniu 07.05.2026. Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa ZILU na ww. stronach.

W bazie EudraVigilance (na dzień 11.07.2025) zgłoszono łącznie 189 zdarzeń niepożądanych, odnotowanych w trakcie stosowania produktu Zilbrysq. Najczęściej dotyczyły zaburzeń układu nerwowego (n=41), ogólnych zaburzeń i reakcji w miejscu podania (n=30) oraz zakażeń i zarażeń pasożytniczych (n=20). W bazie VigiAccess (na dzień 06.07.2025) odnotowano łącznie 833 zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie stosowania ZILU. Zdarzenia najczęściej dotyczyły ogólnych zaburzeń i reakcji w miejscu podania (n=160), zaburzeń układu nerwowego (n=133) oraz zakażeń i zarażeń pasożytniczych (n=70). Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL Wnioskodawcy (s. 106-108).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w jednej bazie w dniu 07.05.2026. W bazie VigiAccess (na dzień 03.05.2026) łącznie odnotowano 569 zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie stosowania ZILU. Zdarzenia najczęściej dotyczyły ogólnych zaburzeń i reakcji w miejscu podania (n=331), zaburzeń układu nerwowego (n=268) oraz urazów, zatruc i powikłań zabiegowych (n=161).

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Analizę ekonomiczną dla porównania zilucoplanu (ZILU) do efgartigimodu (EFG) oraz ZILU i rawulizumabu (RAW) przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA, ang. *cost minimization analysis*). Dodatkowo w ramach uzupełnienia analiz względem pisma ws. wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił analizę kosztów konsekwencji (CCA).

Porównywane interwencje

Komparatorem dla rozważanej interwencji, tj. produktu leczniczego Zilbrysq (zilucoplan) jest EFG oraz RAW.

Populacja docelowa

Dorośli chorzy z uogólnioną miastenią z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin (AChR, ang. *acetylcholine receptor*), spełniający kryteria włączenia do programu lekowego.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych – NFZ (analiza podstawowa) oraz z perspektywy wspólnej NFZ i świadczeniobiorcy (analiza wrażliwości).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym. Horyzont ten przyjęto z uwagi na różne koszty diagnostyki i monitorowania w pierwszym roku i w kolejnych latach, a także różne zużycie RAW w pierwszym roku i w kolejnych latach. Wyniki przedstawiono osobno dla pierwszego i drugiego roku.

Dyskontowanie

Przyjęta stopa dyskontowa:

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

Model

W analizie wykorzystano skoroszyt kalkulacyjny Excel wykonany w oprogramowaniu Microsoft Office 365, pozwalający oszacować koszty stosowania technologii medycznych (analizowanej i opcjonalnych) w przyjętym horyzoncie czasowym, w którym na podstawie wniosków z przeprowadzonej analizy klinicznej przyjęto konserwatywnie porównywalną skuteczność ZILU i EFG oraz ZILU i RAW.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka populacji docelowej

Populację docelową stanowią dorośli chorzy z uogólnioną miastenią z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko AChR, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Skuteczność kliniczna

W analizie klinicznej nie odnaleziono RCT oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ZILU w porównaniu do EFG lub RAW. Porównanie tych terapii możliwe było jedynie na podstawie opublikowanych

metaanaliz sieciowych (Cehn 2023 i Sacca 2023). Dodatkowo przedstawiono wyniki analizy MAIC dla porównania ZILU i RAW.

Wnioskodawca na podstawie wyników analizy klinicznej przyjął założenie o potencjalnie równej skuteczności i zbliżonym bezpieczeństwie ocenianej terapii i komparatorów.

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

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów:

- koszty nabycia substancji czynnych,
- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia.

W analizie nie uwzględniono kosztów, które według wnioskodawcy nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych:

- kosztów leczenia powikłań,
- kosztów innych leków,
- koszty leczenia działań niepożądanych.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują wprowadzenie finansowania ZILU w ramach istniejącego programu lekowego „B.157 Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0)”, do poziomu odpłatności 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

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

Tabela 24. Uwzględniona w analizie cena ZILU

	CZN [PLN]	CHN [PLN]*	CHB [PLN]**	WLF [PLN]	WDŚ [PLN]	Koszt NFZ [PLN]

Tabela 25. Średni koszt ZILU za mg

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

Wykaz skrótów: NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia; RSS, instrument dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*).

Tabela 26. Średni koszt EFG za mg

Podstawa oszacowania kosztów	Wysokość dopłaty NFZ za mg, PLN	Wysokość dopłaty NFZ i chorego za mg, PLN

Podstawa oszacowania kosztów	Wysokość dopłaty NFZ za mg, PLN	Wysokość dopłaty NFZ i chorego za mg, PLN

Wykaz skrótów: NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia.

Tabela 27. Średni koszt RAW za mg

Podstawa oszacowania kosztów	Zawartość opakowania	Wysokość dopłaty NFZ za mg, PLN	Wysokość dopłaty NFZ i chorego za mg, PLN

Wykaz skrótów: NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia.

Do obliczeń na podstawie Obwieszczenia przyjęto niższy koszt RAW – 72,07 PLN za mg.

Szczegóły dotyczące cen leków przedstawiono w AE wnioskodawcy (rozdz. 9.1)

Dawkowanie leku

Dawkowanie leków przyjęto zgodnie z ChPL.

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

Dla EFG w analizie podstawowej przyjęto średnią liczbę cykli w roku

W przypadku RAW częstość podania przyjęto zgodnie z ChPL.

Rozkład masy ciała chorych przyjęto zgodnie z

Tabela 28. Liczba mg w roku dla poszczególnych substancji czynnych

Substancja czynna	Masa ciała	Liczba mg w roku
ZILU	<56 kg	
	>=56 <77 kg	
	>=77 kg	
EFG	<=40 kg	
	>40 <=80 kg	
	>80 kg	
RAW – I rok	>=40 <60 kg	
	>=60 <100 kg	
	>=100 kg	
RAW – II rok	>=40 <60 kg	
	>=60 <100 kg	
	>=100 kg	

Wykaz skrótów: EFG, efgartigimod; RAW, rawulizumab; ZILU, zilucoplan.

Szczegóły dotyczące dawkowania oraz masy ciała pacjentów przedstawiono w AE wnioskodawcy (rozdz. 9.2)

Koszty podania

Koszty podania poszczególnych leków przyjęto zgodnie z Zarządzeniem 17/2026/DGL (Zarządzenie 17/2026/DGL) po uwzględnieniu średniej wyceny punktu na poziomie 1,87 PLN/pkt (NFZ Informator o umowach).

W przypadku ZILU założono

Liczbę wizyt w roku przyjęto dla:

- EFG – po uwzględnieniu średniej liczby cykli w roku
- RAW – po uwzględnieniu częstości dawkowania.

Tabela 29. 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]
EFG	486,72	910,17	[REDACTED]	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu
RAW – I rok	486,72	910,17	7,3	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu
RAW – II rok	486,72	910,17	6,5	

Wykaz skrótów: EFG, efgartigimod; RAW, rawulizumab; ZILU, zilukoplan.

Koszty diagnostyki i monitorowania

Koszt diagnostyki i monitorowania przyjęto zgodnie z Zarządzeniem 17/2026/DGL (Zarządzenie 11/2026/DGL) po uwzględnieniu średniej wyceny punktu na poziomie 1,87 PLN/pkt (NFZ Informator o umowach).

Koszt diagnostyki i monitorowania dla ZILU przyjęto [REDACTED]

Szczegóły dotyczące kosztów przedstawiono w AE wnioskodawcy (rozdz. 9.1-9.4)

Tabela 30. Koszty diagnostyki i monitorowania dla poszczególnych substancji czynnych

Substancja czynna	Rok	Wartość punktowa	Koszt [PLN]
ZILU	I rok	[REDACTED]	[REDACTED]
	II rok	[REDACTED]	[REDACTED]
EFG	I rok	975,00	1 823,25
	II rok	900,00	1 683,00
RAW	I rok	600,00	1 122,00
	II rok	450,00	841,50

Wykaz skrótów: EFG, efgartigimod; RAW, rawulizumab; ZILU, zilukoplan.

Użyteczności stanów zdrowia

W ramach niniejszej analizy założono konserwatywnie porównywalną skuteczność ZILU oraz komparatorów, w związku z tym wartość przyjętego do obliczeń wyniku zdrowotnego i oszacowanego współczynnika, o którym mowa w pkt. 2 rozporządzenia MZ, nie ma żadnego wpływu na analizę. Oszacowanie przedstawiono ze względów formalnych, ale nie poddawano testowaniu w ramach analizy wrażliwości.

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

Szczegóły dotyczące użyteczności stanów zdrowia przedstawiono w AE wnioskodawcy (rozdz. 9.7)

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Ze względu na nieprawidłowo dobraną technikę analityczną, nieuwzględnienie w analizach rytuksymabu jako komparatora w przedmiotowym wniosku oraz sprzeczne wnioskowanie dotyczące względnej skuteczności ocenianej interwencji, wnioskowanie na podstawie przedstawionych przez wnioskodawcę w analizie ekonomicznej oszacowań jest w wysokim stopniu ograniczone.

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

Zgodnie o szacowaniami wnioskodawcy roczny koszt stosowania ZILU z uwzględnieniem RSS oszacowano na

Tabela 31. Różnica w kosztach terapii - ZILU vs. EFG z RSS/bez RSS

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]
I rok					
	/				
	/				
II rok					
	/				
	/				

Wykaz skrótów: EFG, efgartigimod; ZILU, zilukoplan.

Tabela 32. Różnica w kosztach terapii - ZILU vs. RAW z RSS/bez RSS

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]
I rok					
	/				
	/				
II rok					
	/				
	/				

Wykaz skrótów: RAW, rawulizumab; ZILU, zilukoplan.

Szczegóły dotyczące wyników analizy podstawowej przedstawiono w AE wnioskodawcy (rozdz. 10.1 i 11.1).

Analiza kosztów konsekwencji (CCA)

Wyniki analizy kosztów konsekwencji dla porównania ZILU z EFG i RAW przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych ZILU vs. EFG i ZILU vs. RAW

Parametr	Wyniki	
	ZILU vs. EFG	ZILU vs. RAW
Wyniki zdrowotne		

Parametr	Wyniki	
	ZILU vs. EFG	ZILU vs. RAW
Zmiana wyniku skali MG-ADL	Chen 2023: MD=-1,51 pkt [95%CI: -2,56; -0,46], p<0,05 Sacca 2023: MD=0,49 pkt [95%CI: -1,11; 2,09], p=ns	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
Zmiana wyniku skali MGC	Chen 2023: MD=-2,43 pkt [95%CI: -4,46; -0,39], p<0,05	Bd
Zmiana wyniku skali QMG	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	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

Komentarz analityków Agencji:

Roczne koszty terapii nie zostały zaktualizowane. Wnioskodawca zaktualizował koszty w CMA, natomiast w CCA przedstawiono wyniki w oparciu o niezaktualizowane dane.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z brakiem odnalezienia badań randomizowanych porównujących wnioskowaną technologię oraz komparatory zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Z uwagi na to, iż analiza ekonomiczna dołączona do wniosku refundacyjnego przeprowadzona została w postaci analizy minimalizacji kosztów, cenę progową szacowano w taki sposób, aby różnica między kosztem stosowania ocenianej interwencji a kosztem stosowania technologii opcjonalnych była równa zero.

ZILU vs. EFG

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

, natomiast w II roku konieczne byłoby

ZILU vs. RAW

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

, natomiast w II roku konieczne byłoby

Szczegółowe wyniki analizy progowej względem wszystkich komparatorów przedstawione zostały w AE wnioskodawcy (rozdz. 10.3 i 11.3)

Wnioskodawca wskazał, że 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.

Analiza z uwzględnieniem RSS

Kalkulację ceny zbytu netto przy której współczynnik koszt/efekt dla ZILU jest równy współczynnikowi koszt/efekt dla EFG w I i II roku (scenariusz dla analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Kalkulacja ceny zbytu netto ZILU, przy której współczynnik koszt/efekt dla ZILU jest równy współczynnikowi koszt/efekt dla EFG z RSS

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

* cena zbytu netto za opakowanie ZILU, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania ZILU a kosztem stosowania EFG jest równa zero

Tabela 35. Kalkulacja ceny zbytu netto ZILU, przy której współczynnik koszt/efekt dla ZILU jest równy współczynnikowi koszt/efekt dla RAW z RSS

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

* cena zbytu netto za opakowanie ZILU, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania ZILU a kosztem stosowania RAW jest równa zero

Analiza bez uwzględnienia RSS

Kalkulację ceny zbytu netto przy której współczynnik koszt/efekt dla ZILU jest równy współczynnikowi koszt/efekt dla EFG w I i II roku (scenariusz dla analizy podstawowej bez uwzględnienia RSS) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Kalkulacja ceny zbytu netto ZILU, przy której współczynnik koszt/efekt dla ZILU jest równy współczynnikowi koszt/efekt dla EFG bez RSS

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

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

* cena zbytu netto za opakowanie ZILU, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania ZILU a kosztem stosowania EFG jest równa zero

Tabela 37. Kalkulacja ceny zbytu netto ZILU, przy której współczynnik koszt/efekt dla ZILU jest równy współczynnikowi koszt/efekt dla RAW bez RSS

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

* cena zbytu netto za opakowanie ZILU, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania ZILU a kosztem stosowania RAW jest równa zero

Szczegóły dotyczące wyników analizy progowej przedstawiono w AE wnioskodawcy (rozdz. 10.3 i 11.3).

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

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

- perspektywy (wspólnej);
- masy i powierzchni ciała chorych ();
- średniej rocznej liczby cykli stosowania EFG ();
- ceny EFG i RAW ();
- stopy dyskontowej (0% dla kosztów).

Szczegółowe uzasadnienie zakresu zmienności przedstawiono w AE wnioskodawcy (rozdz. 9.5, tab. 16).

Szczegóły dotyczące wyników analizy wrażliwości przedstawiono w AE wnioskodawcy (rozdz. 10.2 i 11.2).

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 38. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	–
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	Wnioskodawca prawidłowo porównał wnioskowaną technologię z EFG i RAW. W analizie klinicznej wnioskodawca wskazał jako jeden z komparatorów PLC+SoC, natomiast w analizie ekonomicznej nie przeprowadził oszacowań względem tego komparatora. Argumentacja wnioskodawcy w ww. zakresie została opisana w rozdz. 3.3. AWA. W opinii analityków Agencji, obok EFG i RAW, zasadnym jest uwzględnienie rytuksymabu jako komparatora w przedmiotowym wniosku. Uzasadnienie Agencji dotyczące uwzględnienia rytuksymabu jako komparatora oraz argumentację wnioskodawcy opisano w rozdz. 3.3 AWA.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? Czy wybrano adekwatną technikę analityczną?	NIE	Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA). Wnioskodawca w oparciu o przeglądy systematyczne z metaanalizą sieciową (Chen 2023, Sacca 2023) założył konserwatywnie porównywalną skuteczność ZILU i EFG oraz ZILU i RAW. Dodatkowo w ramach uzupełnienia analiz względem pisma ws. wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił CCA. Biorąc pod uwagę brak odnalezionych badań <i>head-to-head</i> porównujących ocenianą technologię z komparatorami oraz niepewność wynikającą z przeprowadzonych porównań pośrednich, brak jest jednoznacznych przesłanek do przyjęcia równorzędności klinicznej porównywanych terapii. Zdaniem Analityków Agencji nie przedstawiono wiarygodnych źródeł wskazujących na brak różnic między technologiami. W związku z powyższym należy przedstawić wyniki CUA. Wnioskodawca opiera decyzję o wykonaniu CMA na podstawie wyników opublikowanych metaanaliz sieciowych (Chen 2023 i Sacca 2023), które są niespójne i wskazują na nieistotne statystycznie różnice między porównywanymi technologiami lub istotne statystycznie różnice na korzyść ZILU. Wnioskodawca podkreśla, że przyjęto konserwatywne założenie o zbliżonej skuteczności ZILU i EFG oraz ZILU i RAW. Wyniki opublikowanych metaanaliz sieciowych nie pozwalają na przyjęcie równorzędności klinicznej (co zostało zestawione przez wnioskodawcę w zestawieniu kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania ZILU z EFG i RAW). Konserwatywne założenie o zbliżonej skuteczności nie pozwala na oszacowanie z jakimi inkrementalnymi efektami zdrowotnymi będą wiązały się koszty poniesione przez płatnika publicznego.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	–
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	–
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	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.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	–
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Dokonano dyskontowania kosztów, przyjmując stopę dyskontową zgodną z Wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	NIE	W analizach wnioskodawcy nie przedstawiono uzasadnienia dla wyboru konkretnego zestawu użyteczności spośród odnalezionych. Wnioskodawca arbitralnie przyjął użyteczność [REDAKTOWANE], wskazując, że jest ona najbardziej wiarygodna, bez przedstawienia argumentacji takiego wyboru. Jednocześnie należy wskazać, wnioskodawca założył porównywalną skuteczność ZILU oraz komparatorów, w związku z tym wartość użyteczności nie ma wpływu na współczynnik wyników zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości. Ze względu na zastosowaną technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów) w analizie nie przedstawiono probabilistycznej analizy wrażliwości.

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 13. AE wnioskodawcy):

- 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.

Komentarz Analityków Agencji: Biorąc pod uwagę brak odnalezionych badań *head-to-head* porównujących ocenianą technologię z komparatorami oraz niepewność wynikającą z przeprowadzonych porównań pośrednich, brak jest jednoznacznych przesłanek do przyjęcia równorzędności klinicznej. W przypadku braku wiarygodnych źródeł wskazujących na brak różnic między lekami należy przedstawić wyniki CUA / analizy kosztów konsekwencji w zależności od uzyskanych wyników AKL. Analiza minimalizacji kosztów może stanowić jeden z wariantów analizy

- 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]
- [REDACTED]
- Koszt zilukoplanu przyjęto na podstawie danych Wnioskodawcy. Koszty efgartigimodu i rawulizumabu oszacowano na podstawie [REDACTED]
- Dawkowanie leków przyjęto zgodnie z Charakterystykami Produktów Lekczniczych. 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. **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**) 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.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Ze względu na nieprawidłowo dobraną technikę analityczną, nieuwzględnienie w analizach rytuksymabu jako komparatora w przedmiotowym wniosku oraz sprzeczne wnioskowanie dotyczące względnej skuteczności ocenianej interwencji, wnioskowanie na podstawie przedstawionych przez wnioskodawcę w analizie ekonomicznej oszacowań jest w wysokim stopniu ograniczone.
- Analiza CMA jest niewiarygodna. Wnioskodawca opiera decyzję o wykonaniu CMA na podstawie wyników opublikowanych metaanaliz sieciowych (Chen 2023 i Sacca 2023), które są niespójne i wskazują na nieistotne statystycznie różnice między porównywanymi technologiami lub istotne statystycznie różnice na korzyść ZILU. Wnioskodawca podkreśla, że przyjęto konserwatywne założenie o zbliżonej skuteczności ZILU i EFG oraz ZILU i RAW. Wyniki opublikowanych metaanaliz sieciowych nie pozwalają na przyjęcie równorzędności klinicznej (co zostało zestawione przez wnioskodawcę w zestawieniu kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania ZILU z EFG i RAW). Konserwatywne założenie o zbliżonej skuteczności nie pozwala na oszacowanie z jakimi inkrementalnymi efektami zdrowotnymi będą wiązały się koszty poniesione przez płatnika publicznego.

- W analizie konsekwencji kosztów podano wyłącznie inkrementalne koszty i względne wyniki w zakresie analizowanych punktów końcowych. Nie podano wartości bezwzględnych dla analizowanych technologii.
- Rytuksumab nie został uwzględniony jako komparator. Wytyczne kliniczne (PNS 2026, ABN 2025, HNS 2025, AWMF 2024, Gilhus 2024) oraz zapisy PL B.157 wskazują na możliwość zastosowania rytuksumabu we wnioskowanej populacji. W związku z powyższym, zdaniem analityków Agencji, obok EFG i RAW, zasadnym jest uwzględnienie rytuksumabu jako komparatora w przedmiotowym wniosku. Wnioskodawca został wezwany do uwzględnienia rytuksymabu na etapie uzupełnień analiz względem wymagań minimalnych, jednak podtrzymał swoje stanowisko i nie uwzględnił rytuksymabu jako komparatora. Szczegóły w rozdz. 3.3. AWA.
- Ze względu na fakt, iż analizę ekonomiczną oparto na wynikach analizy klinicznej, wszelkie ograniczenia AKL są zasadne również w przypadku AE;
- Nie uwzględniono w analizie kosztów szczepienia przeciw meningokokom, które wymagane są wyłącznie w kwalifikacji do programu lekowego w przypadku leczenia RAW lub ZILU;

Walidacja modeli

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca wskazuje, iż w celu weryfikacji technicznej poprawności modelu przeprowadzono walidację modelu. 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.

Walidacja konwergencji

Wnioskodawca zidentyfikował dwie analizy oceniające stosowanie zilukoplanu w porównaniu z efgartigimodem lub rawulizumabem (CADTH 2025, Smith 2024), spełniające kryteria włączenia do przeglądu. Analiza kanadyjska dotyczyła oceny ocena kosztów-użyteczności stosowania ZILU dodanego do SoC w porównaniu z SoC lub określonymi terapiami dodanymi do SoC w populacji chorych z uogólnioną miastenią z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko AChR, u których nie udaje się kontrolować choroby za pomocą dużych dawek kortykosteroidów i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (populacja zgodna z populacją chorych opornych na leczenie włączonych do badania RAISE). Stosowanie ZILU+SoC w miejsce EFG+SoC jest droższe i wiąże się z większymi efektami zdrowotnymi. Oszacowany ICUR z perspektywy płatnika publicznego wyniósł 846 675 \$/QALY (ok. 3 044 000 mln PLN/QALY⁵). Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności ZILU, przy progu opłacalności na poziomie 50 000 \$/QALY, wynosi 0%. Wyniki analizy Smith 2024 odnoszą się do populacji chorych z uogólnioną miastenią AChR-dodatnią. Koszt CPIO (koszt za poprawę wyniku zdrowotnego, ang. *cost per improved outcome*) potrzebny do osiągnięcia ≥3- lub ≥5-punktowej redukcji wyniku skali QMG od wartości wyjściowej, a także w celu osiągnięcia ≥3- lub ≥5-punktowej redukcji wyniku skali MG-ADL w ujęciu rocznym był istotnie wyższy dla ZILU względem EFG. Szczegółowe wyniki w AE wnioskodawcy (str. 40-41).

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

[REDACTED]	
[REDACTED]	
1.	[REDACTED]
[REDACTED]	
1.	[REDACTED]
2.	[REDACTED]
[REDACTED]	
[REDACTED]	

⁵ Obliczenia własne Agencji; 1 USD=3,5947; średni kurs NBP na 11.05.2026 r.



Tabela 39. Obliczenia własne Agencji - analiza minimalizacji kosztów (CMA) wariant z RSS [PLN]

Kategoria	ZILU		EFG		RAW	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok

Wykaz skrótów: EFG, efgartigimod; RAW, rawulizumab; ZILU, zilucoplan.



-
-

-
-

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości, przedstawiono również perspektywę wspólną (tj. płatnika publicznego i pacjenta).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Struktura modelu

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono na podstawie wyników analizy minimalizacji kosztów.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową analizy stanowili dorośli pacjenci z uogólnioną miastenią z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino, spełniających kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Oszacowania liczebności populacji docelowej oparto na podstawie

Udziały w rynku

W BIA wnioskodawcy analizowano dwa scenariusze: istniejący i nowy. W scenariuszu istniejącym założono brak finansowania zilukoplanu ze środków publicznych. W obliczeniach założono, że [] pacjentów z populacji docelowej stosuje efgartigimod a [] rawulizumab. W scenariuszu nowym w wariantie najbardziej prawdopodobnym analizy (analiza podstawowa) przejmowanie rynku przez zilukoplan przyjęto na poziomie [] ([] efgartigimod; [] rawulizumab) na podstawie []

Komentarz analityków Agencji

Dane pozyskane z CeZ wskazują, że w 2025 r. struktura leczenia pacjentów w ramach programu lekowego B.157 wynosiła odpowiednio: 54% – rytuksymab, 28% – efgartigimod oraz 18% – rawulizumab.

Uwzględnione koszty

Analizę wpływu na budżet 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.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

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

Źródło: BIA wnioskodawcy rozdz. 3.2.2-3.2.5.

* pacjento-lata terapii

Komentarz analityków Agencji

W ramach uzupełnień wynikających z niespełnienia minimalnych wymagań wnioskodawca przekazał zaktualizowany arkusz obliczeniowy BIA, w którym uwzględniono koszty podania poszczególnych leków zgodnie z aktualnym Zarządzeniem Prezesa Nr 17/2026/DGL, przy zastosowaniu obecnie obowiązującej średniej ceny punktu w wysokości 1,87 PLN (NFZ, Informator o umowach).

Wyniki przedstawione poniżej w wariantcie podstawowym pochodzą wyłącznie z arkusza obliczeniowego BIA. W aneksie do analiz HTA wnioskodawca przedstawił jedynie różnice pomiędzy oszacowaniami w pierwotnej analizie BIA a zaktualizowanymi kosztami. Wyniki zaprezentowane poniżej nie zostały uwzględnione w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy.

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne	5 028 110	12 009 761		

Źródło: arkusz obliczeniowy BIA wnioskodawcy.

W scenariuszu istniejącym wydatki całkowite płatnika publicznego wyniosą ok. oraz ok. odpowiednio w I i II roku.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Zilbrysq w wariantcie podstawowym spowoduje wydatków NFZ o ok. w I roku i o ok. w II roku refundacji w wariantcie z RSS oraz o ok. 5,03 mln PLN w I roku i o ok. 12,01 mln PLN w II roku refundacji w wariantcie bez RSS.

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił wartości skrajne liczebności populacji docelowej (wariant minimalny i maksymalny). Przeprowadzono również analizę wrażliwości w celu określenia wrażliwości uzyskanych wyników w odniesieniu do niepewności głównych danych wejściowych. W analizie wrażliwości uwzględniono alternatywne wartości/założenia dla perspektywy, masy i powierzchni ciała chorych, średniej rocznej liczby cykli stosowania efgartigimodu, ceny efgartigimodu i rawulizumabu.

Należy zaznaczyć, że wyniki analizy wrażliwości zaprezentowane w niniejszej AWA odnoszą się do wyliczeń wariantu podstawowego z pierwotnej analizy wpływu na budżet i nie uwzględniają aktualizacji kosztów przedstawionych przez wnioskodawcę w arkuszu obliczeniowym BIA dostarczonym w ramach uzupełnień. Wnioskodawca wskazał, że ze względu na niewielkie różnice pomiędzy wynikami uzyskiwanymi w poszczególnych wariantach odstąpiono od aktualizacji wszystkich scenariuszy analizy wrażliwości.

Wariant minimalny i maksymalny analizy podstawowej

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantach minimalnym oraz maksymalnym z perspektywy NFZ [PLN]

Wariant	Wydatki inkrementalne	
	I rok	II rok
z RSS		
minimalny		
maksymalny		
bez RSS		
minimalny	4 550 519	10 835 242
maksymalny	5 505 702	13 184 280

Źródło: arkusz obliczeniowy BIA wnioskodawcy.

W przypadku minimalnej rocznej liczby pacjentów z populacji docelowej wydatki inkrementalne w wariantach z RSS oszacowano na ok. [] w I roku i ok. [] w II roku analizy, natomiast w wariantach bez RSS wydatki inkrementalne wyniosą ok. 4,55 mln PLN w I roku i ok. 10,84 mln PLN w II roku analizy.

Natomiast w przypadku przyjęcia maksymalnej rocznej liczby pacjentów z populacji docelowej wydatki inkrementalne w wariantach z RSS oszacowano na ok. [] w I roku i ok. [] w II roku analizy, natomiast w wariantach bez RSS wydatki inkrementalne wyniosą ok. 5,51 mln PLN w I roku i ok. 13,18 mln PLN w II roku analizy.

Analiza wrażliwości

Zestawienie wszystkich parametrów podlegających zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości przedstawiono w rozdz. 4.2.4 i 4.3.4 BIA wnioskodawcy. Każdy ze scenariuszy analizowano w dwóch wariantach – z i bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy wskazują, że największy wpływ na wzrost wydatków inkrementalnych (zarówno w wariantach z i bez RSS) miał parametr dotyczący []. Największy spadek wydatków inkrementalnych uzyskano przy założeniu kosztów dla komparatorów na podstawie [].

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 43. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Liczebności populacji docelowej oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych oraz [REDACTED]
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	W analizie przyjęto dwuletni horyzont czasowy.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Założenia dotyczące aktualnego udziału w rynku leków oraz zmian w przypadku refundacji wnioskowanej technologii opierają się na [REDACTED], bez poparcia dodatkowymi danymi lub analizą źródeł literaturowych.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Wnioskodawca prawidłowo przeprowadził oszacowania wnioskowanej technologii względem EFG i RAW. W analizie klinicznej wnioskodawca wskazał jako jeden z komparatorów PLC+SoC, natomiast w analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet nie przeprowadził oszacowań względem tego komparatora. W opinii analityków Agencji, obok EFG i RAW, zasadnym jest uwzględnienie rytukysmabu jako komparatora w przedmiotowym wniosku. Argumentacja wnioskodawcy w ww. zakresie została opisana w rozdz. 3.3. AWA.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	nd	Produkt leczniczy Zilbrysq nie jest aktualnie refundowany we wnioskowanym wskazaniu. Na podstawie dostępnych danych nie można jednoznacznie stwierdzić, w jaki sposób będzie kształtowała się sprzedaż wnioskowanej technologii.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Poza analizą wariantów minimalnego i maksymalnego opartych na liczebności populacji docelowej, wnioskodawca przeprowadził także analizę wrażliwości, w której testował wpływ alternatywnych wartości wybranych parametrów. Należy zaznaczyć, że wyniki analizy wrażliwości zaprezentowane w niniejszej AWA odnoszą się do wyliczeń wariantu podstawowego z pierwotnej analizy wpływu na budżet i nie uwzględniają aktualizacji kosztów przedstawionych przez wnioskodawcę w arkuszu obliczeniowym BIA dostarczonym w ramach uzupełnień.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy m.in. (BIA s. 50-52):

- Liczebność populacji chorych, którzy będą leczeni zilukoplanem w analizowanym wskazaniu w kolejnych latach oszacowano na podstawie [REDACTED]*
- Średnią liczbę chorych z miastenią, u których wnioskowana technologia może być zastosowana oszacowano na podstawie [REDACTED]*
- Analizę wpływu na budżet przeprowadzono na podstawie wyników analizy minimalizacji kosztów (CMA Zilbrysq). Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych wykorzystano m.in. Zarządzenia Prezesa NFZ, aktualne Obwieszczenie MZ oraz dane Wnioskodawcy. Analizę wpływu na budżet 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), co może przełożyć się na redukcję kosztów w ramieniu interwencji.*
- 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 Lekniczych. Liczbę cykli w roku dla efgartigimodu przyjęto zgodnie z [REDACTED]*

- 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].
- Ze względu na brak wiarygodnych danych, w analizie nie uwzględniono wykluczenia chorych z programu, m.in. z uwagi na brak skuteczności terapii, a zatem obciążenia budżetowe związane z finansowaniem ze środków publicznych zilukoplanem w analizowanej populacji chorych w rzeczywistości będą niższe niż oszacowane.
- Wprowadzenie finansowania zilukoplanu 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, związane jest z [REDACTED]. Aktualnie w programie lekowym leczenia miastennii 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.

Oprócz ograniczeń wskazanych przez wnioskodawcę, analitycy zidentyfikowali następujące ograniczenia:

- Założenia dotyczące udziałów rynkowych poszczególnych leków w scenariuszu istniejącym oraz założeń przejęcia udziałów rynku przez wnioskowaną technologię oparto wyłącznie na [REDACTED], bez poparcia dodatkowymi danymi lub analizą źródeł literaturowych. Dane pozyskane z CeZ wskazują, że w 2025 r. struktura leczenia pacjentów w ramach programu lekowego B.157 wynosiła odpowiednio: 54% – rytuksymab, 28% – efgartigimod oraz 18% – rawulizumab. Niezgodność pomiędzy przyjętymi założeniami a danymi rzeczywistymi może wpływać na wiarygodność oszacowań.
- Nieuwzględnienie wszystkich leków dostępnych w ramach programu lekowego. Wnioskodawca przedstawił oszacowania kosztów jedynie dla dwóch z trzech terapii aktualnie refundowanych w programie lekowym, pomijając rytuksymab. Wytyczne praktyki klinicznej (PNS 2026, ABN 2025, HNS 2025, AWMF 2024, Gilhus 2024) oraz zapisy PL B.157 wskazują na możliwość zastosowania rytuksumabu we wnioskowanej populacji. W związku z powyższym, zdaniem analityków Agencji, obok EFG i RAW, zasadnym jest uwzględnienie rytuksumabu jako komparatora w przedmiotowym wniosku.
- Analizę wpływu na budżet przeprowadzono na podstawie wyników analizy ekonomicznej. W konsekwencji, wszystkie ograniczenia analizy ekonomicznej są również ograniczeniami analizy wpływu na budżet.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na [REDACTED] przeprowadzono obliczenia własne. Uwzględnione ceny oraz założenia opisano w rozdz. 5.3.2 niniejszej AWA. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki odpowiadające analizie podstawowej uwzględniające zaktualizowane dane.

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty pozostałe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty sumaryczne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty pozostałe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty sumaryczne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty sumaryczne wariantu podstawowego oszacowanego przez wnioskodawcę	5 028 110	12 009 761		

Zgodnie z oszacowaniem analityków Agencji, przy uwzględnieniu zaktualizowanych danych, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Zilbrysq we wnioskowanym wskazaniu, spowoduje wydatków z perspektywy płatnika publicznego odpowiednio w I i II roku refundacji w wariantcie bez RSS oraz odpowiednio w I i II roku refundacji w wariantcie z RSS.

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

W ramach zlecenia MZ zawarto dodatkową prośbę dotyczącą rozważenia skutków klinicznych i ekonomicznych ujednolicenia zapisów programu lekowego B.157 w zakresie kryteriów kwalifikacji tj.

- „ ≥ 5 , w tym minimum 50% uzyskanych punktów z objawów pozaocznych – dotyczy terapii rytuksymabem, efgartigimodem alfa albo rawulizumabem,
- ≥ 6 , w tym minimum 50% uzyskanych punktów z objawów pozaocznych – dotyczy terapii zilucoplanem,”

Poniżej przedstawiono uwagi do zapisów programu lekowego.

Tabela 45. Uwagi do zapisów programu lekowego

Zapisy programu	prof. dr hab. Anna Kostera-Pruszczyk	Uwagi
Kryteria kwalifikacji 3) całkowity wynik w skali MG-działania życia codziennego (MG-ADL) a) ≥ 5 , w tym minimum 50% uzyskanych punktów z objawów pozaocznych – dotyczy terapii rytuksymabem, efgartigimodem alfa albo rawulizumabem, b) ≥ 6 , w tym minimum 50% uzyskanych punktów z objawów pozaocznych – dotyczy terapii zilucoplanem	Proponuję ujednolicenie kryteriów kwalifikacji: MG-ADL > 5 pkt, i min. 50% z objawów innych niż oczne Ponadto szczepienia p/meningokokom pojawiły się łącznie jako wymóg dla rozanolixumabu i zilucoplanu, a z punktu widzenia mechanizmu działania leku są konieczne dla leków z grupy inhibitorów układu dopełniacza, a więc tylko zilucoplanu	W badaniu rejestracyjnym RAISE jednym z kryteriów włączenia był wynik MG-ADL ≥ 6 . W ChPL oraz wytycznych praktyki klinicznej brak jest odniesienia się do wartości ww. kryterium. W pozytywnej rekomendacjach CDA-AMC 2025 wskazano, że pacjenci kwalifikujący się do leczenia powinni uzyskać wynik MG-ADL ≥ 6 . W Belgii, Hiszpanii i we Włoszech jednym z warunków refundacji zilucoplanu jest uzyskanie wyniku MG-ADL ≥ 6 .

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Zilbrysq (zilucoplanum) we wskazaniu leczenia chorych z uogólnioną postacią miastonii, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 03.04.2026 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Zilbrysq, zilucoplan, zilucoplanum. Zidentyfikowano dziewięć dokumentów dotyczących ocen i/lub rekomendacji refundacyjnych zilukoplanu w leczeniu gMG:

- jedną rekomendację pozytywną (HAS 2024);
- trzy rekomendacje pozytywne warunkowe (CDA-AMC 2025, PBAC 2025, ZN 2024);
- cztery rekomendacje negatywne (SMC 2026, Medicinrådet 2025, NICE 2025 – draft, HAS 2024);
- rekomendację G-BA mówiącą o braku dowodów naukowych na dodatkową korzyść terapeutyczną zilukoplanu w stosunku do standardowego leczenia tj. eculizumab, efgartigimod alfa, ravulizumab przy czym przedstawione analizy opierały się na porównaniu z placebo (G-BA 2024);
- brak oceny w Walii ze względu na przeprowadzaną w tym samym czasie ocenę NICE (AWTTC 2023).

W krajach, które wydały pozytywne stanowisko zarekomendowano objęcie refundacją zilukoplanu jako terapii dodanej w populacji dorosłych pacjentów z gMG i przeciwciałami anti-AChR, u których objawy utrzymują się pomimo standardowego leczenia. W australijskiej rekomendacji dodatkowo wskazano na możliwość stosowania zilukoplanu zarówno u pacjentów w ostrym i ciężkim stanie wymagającym natychmiastowej interwencji, jak i w leczeniu pomostowym (leczenie przejściowe między terapiami) na wczesnym etapie choroby u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego nasilenia objawów, przy założeniu, że terapia ta zastępuje, a nie uzupełnia przewlekłe leczenie IVIg/PE (PBAC 2025).

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na istotną klinicznie poprawę nasilenia objawów gMG jakości życia pacjentów wykazaną w badaniu rejestracyjnym, a także korzystny krótkoterminowy profil bezpieczeństwa (CDA-AMC 2025, HAS 2024), niezaspokojoną potrzebę zdrowotną pacjentów z gMG i przeciwciałami anti-AChR (CDA-AMC 2025, PBAC 2025, HAS 2024, ZN 2024) oraz na możliwość podskórnego stosowania leku w warunkach domowych (CDA-AMC 2025). W Kanadzie i Królestwie Niderlandów mimo pozytywnych rekomendacji zwrócono uwagę na konieczność obniżenia ceny leku w celu uzyskania jego opłacalności kosztowej (CDA-AMC 2025, ZN 2024).

W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na brak odpowiednich danych porównawczych, znaczną niepewność analizy klinicznej i ekonomicznej, brak danych długoterminowych i bardzo wysoki koszt terapii w relacji do uzyskiwanych korzyści zdrowotnych (SMC 2026, Medicinrådet 2025, NICE 2025 – draft).

W kanadyjskiej rekomendacji wskazano szczegółowe warunki refundacji, które w większości pokrywają się z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego w Polsce. Zidentyfikowane różnice dotyczą m.in. wymogu historii wcześniejszego leczenia (≥ 12 miesięcy terapii immunosupresyjnej i/lub IVIg/PE), bez wskazania konkretnych dawek ani minimalnego czasu dla poszczególnych terapii. W kryteriach kwalifikacji nie wskazano również, aby pacjent miał udokumentowane przebycie ciężkiego zaostrzenia lub przełom miasteniczny w ostatnim roku. W kryteriach wyłączenia natomiast CDA-AMC wskazuje, że zilukoplan nie może być stosowany w trakcie zaostrzenia gMG, podczas przełomu miastenicznego ani w ciągu 12 miesięcy po tymektomii.

W australijskiej rekomendacji wskazano, że warunkiem refundacji w przypadku opornej na leczenie gMG jest co najmniej 12-miesięczna próba leczenia z zastosowaniem dwóch z trzech następujących strategii terapeutycznych: niesteroidowych leków immunosupresyjnych, kortykosteroidów lub tymektomii. Zilukoplan powinien być dostępny wyłącznie w ramach programu wysokospecjalistycznych leków (ang. *Section 100 Highly Specialised Drugs Program*), przy założeniu wdrożenia mechanizmów dzielenia ryzyka oraz monitorowania rzeczywistego wykorzystania terapii po dwóch latach od rozpoczęcia refundacji.

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

Tabela 46. Rekomendacje refundacyjne dla Zilbrysq (zilukoplan) w leczeniu gMG

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
HAS 2024 (Haute Autorité de Santé) Francja	Zilbrysq jako terapia dodana do standardowego leczenia, obejmującego leki immunosupresyjne pierwszego rzutu, w leczeniu gMG u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał anty-AChR, u których mimo leczenia utrzymują się objawy choroby	Rekomendacja pozytywna dla wskazania: terapia dodana do standardowego leczenia, obejmującego leki immunosupresyjne pierwszego rzutu, w leczeniu uogólnionej miastonii (gMG) u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholiny (AChR), u których mimo leczenia utrzymują się objawy choroby Rekomendacja negatywna dotycząca refundacji w pozostałych sytuacjach klinicznych objętych wskazaniem rejestracyjnym. Korzyść kliniczna Miastenia jest wyniszczającą, rzadką, poważną chorobą autoimmunologiczną, powodującą zmienne nasilenie osłabienia mięśni oraz nadmierną męczliwość, co może pogarszać jakość życia pacjentów i ich samodzielność. Ciężkie postaci choroby mogą prowadzić do zagrażających życiu przełomów miastenicznych. Produkt leczniczy ZILBRYSQ (zilukoplan) stosowany jako leczenie uzupełniające do standardowej terapii, w tym leków immunosupresyjnych pierwszego rzutu, jest przyczynowym leczeniem modyfikującym przebieg choroby. <u>Biorąc pod uwagę:</u> - dowody przewagi zilukoplanu nad placebo dla głównego punktu końcowego – zmiany wyniku MG-ADL od wartości wyjściowej do 12. tygodnia (SD -2,09 (0,58) punktu), - fakt, że większość pacjentów otrzymywała leczenie stosowane w MG na początku badania oraz równocześnie z zilukoplanem: inhibitory cholinesterazy (96,6%), prednizon (85,6%), IVIg lub PE (69,0%), azatioprynę (40,2%), mykofenolan (32,8%), cyklosporynę (12,1%), takrolimus (11,5%), przy czym nie określono mediany liczby wcześniejszych terapii, - profil bezpieczeństwa obserwowany w badaniach, zgodny z profilem innych inhibitorów dopełniacza C5, przy jednoczesnych niepewnościach dotyczących długoterminowego bezpieczeństwa, - stosunek skuteczności do działań niepożądanych jest: • korzystny w terapii dodanej leczenia standardowego (w tym immunosupresji pierwszego rzutu) w leczeniu uogólnionej miastonii (gMG) u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał anty-AChR, którzy nadal mają objawy choroby, • nieustalony w innych sytuacjach klinicznych objętych pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu ze względu na brak danych. Jest to leczenie pierwszego rzutu stosowane jako terapia dodana do standardowego leczenia, w tym immunosupresantów pierwszej linii, w leczeniu uogólnionej miastonii (gMG) u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał anty-AChR, którzy pozostają objawowi mimo dobrze prowadzonej terapii. Jednak w zakresie wskazań objętych pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu, ale niewybranych do refundacji, lek ZILBRYSQ (zilukoplan) nie ma miejsca w terapii. Korzyść dla zdrowia publicznego <u>Biorąc pod uwagę:</u> • powagę choroby oraz jej niską częstość występowania, • częściowe zaspokojenie istniejącej potrzeby zdrowotnej, • częściową odpowiedź na zidentyfikowaną potrzebę, obejmującą: - o dowody na dodatkowy wpływ na chorobowość i jakość życia jedynie krótkoterminowo w porównaniu z placebo, - o brak dowodów na dodatkowy wpływ na długoterminową chorobowość i śmiertelność ze względu na ograniczoną dostępność danych, - o brak dowodów na dodatkowy wpływ na organizację opieki ani na ścieżkę leczenia i życia pacjentów, ZILBRYSQ (zilucoplan) prawdopodobnie nie będzie miał dodatkowego wpływu na zdrowie publiczne. Rekomendacja:

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
		pozytywna dotycząca włączenia leku ZILBRYSQ (zilucoplan) do: - listy leków refundowanych stosowanych w leczeniu szpitalnym oraz - listy leków refundowanych stosowanych w leczeniu ambulatoryjnym, wyłącznie w zakresie wskazań objętych decyzją Komisji oraz w dawkach określonych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu. negatywna dotycząca włączenia leku ZILBRYSQ (zilucoplan) do powyższych list refundacyjnych w innych sytuacjach klinicznych objętych pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu. <u>Rekomendowany poziom refundacji dla leczenia ambulatoryjnego: 65%.</u> <i>Data wydania rekomendacji: 23 marca 2024 r.</i>
ZN 2024 (Zorginstituut Nederland) Królestwo Niderlandów	Zilucoplan jako terapia dla dorosłych pacjentów z gMG oporną na leczenie, u których występują przeciwciała anty-AChR	Rekomendacja pozytywna warunkowa Miastenia jest przewlekłą chorobą autoimmunologiczną, w której dochodzi do zaburzenia przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. Skutkuje to nadmierną męczliwością oraz osłabieniem mięśni szkieletowych. Szacuje się, że około 2500 osób w Holandii choruje na miastenię. W przypadku nasilenia choroby, gdy zajęte zostają mięśnie głowy, szyi, tułowia i/lub kończyn, mówi się o uogólnionej postaci choroby – uogólnionej miastonii (gMG). Osłabienie mięśni oddechowych może prowadzić do niewydolności oddechowej. Taki stan określa się jako przełom miasteniczny i występuje on u około 15% pacjentów z MG, najczęściej w pierwszych latach choroby. Chociaż osoby z miastenią zazwyczaj mają prawidłową długość życia, przełom miasteniczny jest ciężkim i potencjalnie zagrażającym życiu zaostrzeniem choroby, które w niektórych przypadkach może zakończyć się zgonem. Standardowe leczenie miastonii obejmuje trzy etapy: - stosowanie inhibitorów acetylocholinesterazy, - leczenie immunosupresyjne, - podanie IVIg lub PE w przypadku zaostrzenia choroby. U części pacjentów standardowe leczenie nie przynosi jednak wystarczających efektów. W takich przypadkach mówi się o miastonii opornej na leczenie. W literaturze istnieje kilka definicji tej postaci choroby i w zależności od przyjętej definicji jej częstość występowania szacuje się na 10–20% wszystkich przypadków miastonii. Analiza dotyczyła oceny zilucoplanu jako terapii dla dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG) oporną na leczenie, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholinyl (AChR) (populacja węższą niż pełne wskazanie rejestracyjne). - Zilucoplan jest trzecim inhibitorem C5 (obok ekulizumabu i rawulizumabu), dla którego rozważana jest refundacja. Ze względu na klasyfikację sposobu podawania — zilucoplan jako lek podskórny stosowany w warunkach ambulatoryjnych, a terapie porównawcze jako leki szpitalne — lek nie spełnia kryteriów wzajemnej wymienności i nie może zostać umieszczony na liście 1A, co wymusiło ocenę pod kątem wpisu na listę 1B. Skuteczność i bezpieczeństwo oceniono na podstawie badania RAISE, a porównania dokonano pośrednio z wykorzystaniem danych z badań REGAIN (ekulizumab) i CHAMPION-MG (rawulizumab). Na podstawie dostępnych analiz — w tym porównań pośrednich — nie wykazano istotnych statystycznie ani klinicznie różnic w wynikach skuteczności i bezpieczeństwa pomiędzy trzema inhibitorami C5. W związku z tym przyjęto, że zilucoplan ma wartość terapeutyczną porównywalną do ekulizumabu i rawulizumabu. W analizie wpływu na budżet oszacowano bardzo małą populację docelową — około 12 pacjentów w 3. roku od refundacji. Roczny koszt terapii oszacowano na 276 333 EUR na pacjenta, co przekłada się na obciążenie ok. 3 mln EUR rocznie. Po uwzględnieniu zastępowania leczenia szpitalnego możliwe są oszczędności rzędu 0,5 mln EUR, jednak mogą się one nie zmaterializować w pełni ze względu na istniejące poulne rabaty dla rawulizumabu. Dodatkowo zauważono potencjał redukcji kosztów w przyszłości w związku z możliwym wejściem biosymularów ekulizumabu. - Zorginstituut zwrócił także uwagę na nierówne warunki finansowania — część leków dla gMG jest finansowana w systemie szpitalnym, a zilucoplan w systemie ambulatoryjnym, co może prowadzić do preferowania terapii z powodów finansowych, a nie klinicznych. Z tego względu zalecono rozpoczęcie negocjacji cenowych. Instytut rekomenduje objęcie zilucoplanu refundacją (lista 1B GVS) wyłącznie dla pacjentów z gMG oporną na leczenie, przy dodatkowym wymogu stosowania leku w ośrodkach akademickich i po akceptacji krajowej komisji kwalifikacyjnej. Jednocześnie zasugerowano, aby zilucoplan został objęty istniejącym programem dla leków sierocych, który funkcjonuje już dla ekulizumabu. <i>Data wydania rekomendacji: 29 sierpnia 2024 r.</i>

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
CDA-AMC 2025 (Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada) Kanada	Zilbrysq w leczeniu gMG u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał anty-AChR, którzy kontynuują leczenie standardowe, pod warunkiem spełnienia określonych kryteriów	Rekomendacja pozytywna warunkowa CDA-AMC rekomenduje, aby Zilbrysq był refundowany w ramach publicznych programów lekowych w leczeniu uogólnionej miastonii (gMG) u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem badania na przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholiny (AChR), którzy kontynuują leczenie standardowe, pod warunkiem spełnienia określonych kryteriów. <u>Zilbrysq powinien być refundowany wyłącznie u dorosłych pacjentów, którzy:</u> • byli leczeni co najmniej przez rok dwoma lub większą liczbą terapii immunosupresyjnych lub • mają historię stosowania co najmniej jednego leku immunosupresyjnego przez minimum rok oraz przewlekłego leczenia plazmaferazą, dożylnymi immunoglobulinami (IVIg), podskórnymi immunoglobulinami co najmniej raz na 3 miesiące przez okres 12 miesięcy. <u>Pacjenci kwalifikujący się do leczenia powinni również:</u> • mieć dodatni wynik testu na obecność przeciwciał przeciwko AChR, • uzyskać wynik MG-ADL ≥ 6 (skala oceniająca zdolność wykonywania codziennych czynności; zakres 0–24 punktów, gdzie wyższy wynik oznacza większe ograniczenia), • spełniać kryteria klasyfikacji MGFA (<i>Myasthenia Gravis Foundation of America</i>) klasy od II do IV (od łagodnego do ciężkiego osłabienia mięśni ciała z możliwością osłabienia także mięśni oczu). <u>Warunki refundacji</u> Lek Zilbrysq nie powinien być stosowany: • w trakcie zaostrzenia gMG; • podczas przełomu miastenicznego; • w ciągu 12 miesięcy po tymektomii. <u>Refundacja jest możliwa tylko wtedy, gdy:</u> • lek jest przepisany przez neurologa specjalizującego się w leczeniu miastonii lub po konsultacji z takim specjalistą, • cena leku zostanie obniżona. <u>Ponadto Zilbrysq nie powinien być stosowany jednocześnie z:</u> • rytuksymabem, • efgartigimodem alfa, • inhibitorami dopełniacza, takimi jak ekulizumab. <u>Dlaczego CDA-AMC wydała taką rekomendację?</u> • Badanie kliniczne RAISE wykazało, że w porównaniu z placebo Zilbrysq znacząco poprawiał zdolność pacjentów do wykonywania codziennych czynności, jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL) oraz zmniejszał nasilenie objawów gMG. • Lek odpowiada na część potrzeb pacjentów, ponieważ poprawia funkcjonowanie w życiu codziennym, jakość życia, zmniejsza nasilenie objawów choroby oraz zapewnia szybszy początek działania z możliwością podawania podskórnego w domu pacjenta. <u>Analiza ekonomiczna</u> wykazała jednak, że przy obecnej cenie lek nie jest opłacalny dla systemu ochrony zdrowia, dlatego konieczna jest obniżka ceny. Przy obecnych cenach publicznych szacuje się, że koszt dla płatnika publicznego wyniesie około 82 mln dolarów w ciągu najbliższych 3 lat. Dodatkowe informacje <u>Czym jest uogólniona miastenia (gMG)?</u> Miastenia (MG) to choroba powodująca osłabienie mięśni. U części pacjentów objawy dotyczą wyłącznie oczu (postać oczna), jednak u większości choroba w ciągu kilku lat przechodzi w postać uogólnioną (gMG), która obejmuje mięśnie głowy, szyi oraz inne grupy mięśni. Objawy gMG obejmują m.in.: • opadanie powiek i podwójne widzenie, • zmieniony wyraz twarzy, • trudności z żuciem i połykaniem, • trudności w mówieniu, • w cięższych przypadkach problemy z poruszaniem kończynami i oddychaniem. Jeśli objawy utrzymują się mimo odpowiedniego leczenia standardowego, chorobę określa się jako miastenię oporną na leczenie. W Kanadzie częstość występowania MG szacuje się na około 23 przypadki na 1 milion mieszkańców rocznie.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
		<u>Niezaspokojone potrzeby w leczeniu gMG</u> Pacjenci z miastenią oporną na leczenie, u których objawy utrzymują się pomimo standardowej terapii, mają obecnie bardzo ograniczone możliwości leczenia. <u>Ile kosztuje leczenie Zilbrysq?</u> Szacuje się, że leczenie Zilbrysq kosztuje około 237 512–463 577 CAD rocznie na jednego pacjenta, w zależności od masy ciała pacjenta. <i>Data wydania rekomendacji: 11 lutego 2025 r.</i>
PBAC 2025 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) Australia	Zilukoplan (Zilbrysq) w leczeniu gMG u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał anty-AChR, oporną na konwencjonalne terapie immunosupresyjne.	Rekomendacja pozytywna warunkowa - PBAC zarekomendowała objęcie refundacją zilukoplanu w leczeniu uogólnionej miastonii (gMG), pod warunkiem, że lek będzie dostępny wyłącznie w ramach programu leków wysokospecjalistycznych – <i>Section 100 Highly Specialised Drugs Program</i>. Uznano, że istnieje niezaspokojona potrzeba kliniczna w zakresie nowych terapii dla pacjentów z gMG, która w istotny sposób wpływa na ich jakość życia. - Rekomendacja została wydana na podstawie analizy porównania kosztów względem dożylnych immunoglobulin (IVIg), uzupełnionej analizą kosztu na jednego pacjenta odpowiadającego na leczenie w porównaniu z placebo. PBAC uznała ograniczenia dostępnych danych dotyczących przewlekłego stosowania IVIg, jednak stwierdziła, że nie ma dowodów wskazujących na wyższą skuteczność lub bezpieczeństwo zilukoplanu w porównaniu z przewlekłym IVIg lub plazmaferezą (PE). - Brak jest wiarygodnych dowodów sugerujących wyższą skuteczność lub bezpieczeństwo zilukoplanu w porównaniu z pozostałymi trzema terapiami ocenianymi na posiedzeniu w marcu 2025 r. (rawulizumab, efgartigimod, rozanoliksyzumab). Wszystkie cztery terapie zostały uznane za klinicznie równoważne (<i>non-inferior</i>) względem siebie oraz IVIg. - Rekomendację wydano na podstawie dowodów przedstawionych we wszystkich czterech wnioskach dotyczących nowych terapii gMG. - Proponowane kryteria refundacyjne są złożone i wymagają dalszych prac oraz konsultacji z ekspertami (neurologami i immunologami) przed ostatecznym wdrożeniem. - Mimo, iż wniosek dotyczył wyłącznie pacjentów z gMG opornych na leczenie, PBAC uznała, że nowe terapie (inhibitory dopełniacza i blokery FcRn) powinny być dostępne również w leczeniu pomostowym (ang. <i>bridging</i>), ze względu na wysoką niezaspokojoną potrzebę, uzasadnienie kliniczne i poparcie środowiska eksperckiego. - Uznano, że cztery nowe terapie leczenia gMG powinny być refundowane w trzech stanach klinicznych: - o natychmiastowy dostęp dla pacjentów, u których choroba ma ostry i ciężki przebieg oraz którzy są narażeni na wysokie ryzyko szybkiego pogorszenia stanu klinicznego. Warunkiem refundacji jest stosowanie leczenia skojarzonego z kortykosteroidem oraz niesteroidowym lekiem immunosupresyjnym (NS-IST), przy czym dopuszczono możliwość rozpoczęcia leczenia NS-IST w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia nowej terapii. Maksymalny czas leczenia powinien wynosić 3 miesiące; - o terapia pomostowa (ang. <i>bridging</i>) – wczesny etap algorytmu leczenia, w skojarzeniu ze standardową terapią, w okresie przejściowym, zanim zaczną działać leki immunosupresyjne (tj. NS-IST) lub zanim uzyska się efekty po tymektomii. Maksymalny czas leczenia powinien wynosić 6 miesięcy. - o postać gMG oporna na leczenie (ang. <i>refractory</i>) – późniejszy etap przebiegu choroby, w którym inne dostępne terapie okazały się nieskuteczne. - Kryteria refundacyjne w przypadku leczenia pomostowego powinny umożliwiać dostęp pacjentom z umiarkowanym lub ciężkim przebiegiem choroby, którzy byli poddani leczeniu mającemu na celu osiągnięcie remisji co najmniej 3 miesiące. Warunek ten powinien być spełniony poprzez zastosowanie co najmniej dwóch z trzech następujących metod leczenia: NS-IST, kortykosteroidy lub tymektomia. NS-IST i/lub kortykosteroidy powinny być stosowane w zoptymalizowanych dawkach (bez precyzyjnego zdefiniowania, pozostawiając ocenę lekarzowi prowadzącemu). - Kryteria refundacyjne w przypadku postaci opornej na leczenie powinny wymagać od pacjenta co najmniej 12-miesięcznej próby leczenia dwoma z trzech następujących sposobów: NS-IST, kortykosteroid lub tymektomia. Takie podejście umożliwia przejście pacjenta z leczenia pomostowego do leczenia opornego (po 3-miesięcznej przerwie w leczeniu), przy założeniu, że NS-IST i/lub kortykosteroid były stosowane w ustawieniu leczenia pomostowego. PBAC zaleciła, aby prognozy ciężkości choroby przy rozpoczęciu leczenia opornego były takie same jak w leczeniu pomostowym. - W ciężkim stanie pacjenta oraz w leczeniu pomostowym powinny obowiązywać maksymalne czasy leczenia odpowiednio 3 i 6 miesięcy, aby zapobiec długotrwałemu stosowaniu terapii, biorąc pod uwagę możliwość odpowiedzi na leczenie NS-IST lub samoistnej poprawy klinicznej. W przypadku postaci opornej na leczenie warunkiem

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
		dalszego leczenia było wcześniejsze co najmniej 3-miesięczne odstawienie nowej terapii. - W odniesieniu do kryteriów odpowiedzi na leczenie w postaci odpornej na leczenie, PBAC uznała, że odpowiedź terapeutyczna powinna być definiowana jako poprawa wyniku MG-ADL o ≥ 2 punkty, oceniona w okresie 2–16 tygodni, wraz z odpowiadającym jej poziomem w skali MGC (do ustalenia w konsultacji z ekspertami). - PBAC zaleciła, aby kryteria rozpoczęcia leczenia w tym stanie klinicznym obejmowały również próg ciężkości choroby, zbliżony do stosowanego w kluczowych badaniach klinicznych, np. MG-ADL ≥ 6. PBAC zgodziła się także z opiniami klinicystów, aby – obok skali MG-ADL – uwzględnić ocenę raportowaną przez lekarza, np. przy użyciu skali MGC (<i>Myasthenia Gravis Composite</i>), z progiem do ustalenia w konsultacji z ekspertami (neurologami i immunologami). - Leczenie powinno być prowadzone przez neurologa lub immunologa klinicznego z doświadczeniem w gMG. - Nowe terapie powinny zastępować IVIg/PE, a nie być stosowane jako leczenie dodane ani w skojarzeniu z tymi metodami. W związku z tym PBAC zaleciła, aby: - w kryteriach PBS wskazać, że nowa terapia nie powinna być stosowana jednocześnie z IVIg, - nie wymagać wcześniejszej próby leczenia IVIg (lub PE) ze względu na ograniczenia dostępnych danych dotyczących przewlekłego stosowania IVIg, - zrewidować kryteria przepisywania IVIg, tak aby ich stosowanie pozostawało adekwatne w kontekście dostępności nowych terapii. - PBAC uznała, że przewlekłe stosowanie IVIg stanowi właściwy komparator, umożliwiający odniesienie kosztu leczenia na pacjenta w przypadku nowych terapii gMG, zarówno w przypadku leczenia pomostowego, jak i postaci odpornej na leczenie. PBAC odnotowała zastrzeżenia ESC dotyczące niższego poziomu pewności co do dodatkowych korzyści w leczeniu pomostowym w porównaniu z optymalizacją dotychczasowych terapii, jednak uznała, że wątpliwości te zostaną w wystarczającym stopniu ograniczone poprzez maksymalny czas leczenia w tym ustawieniu oraz zastosowanie wspólnego mechanizmu dzielenia ryzyka obejmującego oba stany kliniczne. - PBAC uznała również, że cztery nowe terapie gMG – efgartigimod, rozanoliksizumab, rawulizumab i zilukoplan – stanowią wzajemnie porównywalne technologie znajdujące się na podobnym etapie wejścia na rynek. - PBAC uznała, że brak jest dowodów wskazujących na wyższą skuteczność lub bezpieczeństwo którejkolwiek z czterech nowych terapii gMG (zilukoplan, rawulizumab, efgartigimod, rozanoliksizumab). Jednocześnie PBAC stwierdziła, że opublikowane sieciowe metaanalizy (NMA) charakteryzują się istotnymi ograniczeniami, w szczególności brakiem uwzględnienia osłabiania efektu terapeutycznego blokerów FcRn w okresach bez leczenia. - PBAC odrzuciła klasyczną analizę użyteczności kosztów ze względu na istotne niepewności (brak danych długoterminowych, złożoność choroby) i wskazała, że porównanie kosztów leczenia pacjenta względem IVIg stanowi właściwe odniesienie ekonomiczne. - PBAC określiła założenia do porównań kosztowych, w tym średnie roczne dawki IVIg i zilukoplanu, uwzględnienie kosztów szczepień meningokokowych oraz niewielkiej premii za korzyści administracyjne (krótszy czas podania, mniejsze obciążenie systemu). - PBAC określiła założenia dotyczące populacji docelowej, tempa wykorzystania terapii, wpływu na budżet oraz wskazała na konieczność wdrożenia wspólnego mechanizmu dzielenia ryzyka dla wszystkich nowych terapii, a także przeprowadzenia przeglądu ich wykorzystania po 2 latach od wprowadzenia refundacji. - PBAC uznała, że kryteria <i>Pricing Pathway A</i> nie zostały spełnione, ponieważ nie wykazano istotnej klinicznie przewagi w zakresie skuteczności ani bezpieczeństwa w porównaniu z IVIg, a ponadto dostępna jest skuteczna alternatywna terapia. W związku z tym nie było podstaw do dalszego procedowania w ramach tej ścieżki cenowej. <i>Data wydania rekomendacji: marzec 2025 r.</i>
G-BA 2024 (Gemeinsame Bundesausschuss) Niemcy	Zilbrysq jako leczenie uzupełniające do standardowej terapii w leczeniu gMG u pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał anty-AChR	Zakres oraz prawdopodobieństwo <u>dodatkowej korzyści klinicznej</u> zilukoplanu w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą: nie wykazano dodatkowej korzyści. Odpowiednia terapia porównawcza dla zilukoplanu, stosowanego jako leczenie uzupełniające do standardowej terapii: - ekulizumab (dla pacjentów z miastenią oporną na leczenie), lub - efgartigimod alfa, lub

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
		- rawulizumab. - Do oceny dodatkowej korzyści klinicznej producent przedstawił wyniki badań RCT MG0009 i MG0010 oraz metaanalizy tych badań, w których zilukoplan porównywano wyłącznie z placebo. Dodatkowo przedstawiono porównanie pośrednie z rawulizumabem. - W badaniach MG0009 i MG0010 zilukoplan był porównywany z placebo, co nie odzwierciedla właściwej terapii porównawczej przewidzianej dla tego wskazania. Również przedstawione porównanie pośrednie nie może zostać wykorzystane w ocenie, ponieważ producent nie przeprowadził ani nie przedstawił procesu wyszukiwania danych, a przygotowane analizy nie spełniają wymogów formalnych dokumentacji. - Ponadto badania MG0009 i MG0010 oraz porównanie pośrednie obejmują jedynie 12-tygodniowy okres leczenia. <i>Data wydania rekomendacji: 15 sierpnia 2024 r.</i>
SMC 2026 (Scottish Medicines Consortium) Szkocja	Zilbrysq jako terapia dodana do leczenia standardowego u dorosłych pacjentów z gMG, z dodatnim wynikiem badania na przeciwciała anty-AChR	Rekomendacja negatywna Po przeprowadzeniu pełnej oceny w ramach procedury dotyczącej leków równoważnych lekom sierocym, zilukoplan (Zilbrysq) nie jest rekomendowany do stosowania w ramach NHS Scotland. Analiza kliniczna W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym fazy III wykazano, że dodanie zilukoplanu do leczenia standardowego wiązało się ze istotnym statystycznie zmniejszeniem nasilenia objawów miastonii oraz ich wpływu na codzienne funkcjonowanie w porównaniu z placebo u pacjentów z gMG AChR+. <u>Kluczowe niepewności</u> - Nie jest pewne, czy dane z badania RAISE odzwierciedlają proponowane przez producenta miejsce leku w terapii. Definicje choroby opornej na leczenie zastosowane w badaniu różnią się od tych przyjętych w proponowanym schemacie stosowania leku. Ponadto rytuksymab nie był dozwolony w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania, a żaden z pacjentów na początku badania nie otrzymywał immunoglobulin ani plazmaferezy (PE). Nie wiadomo także, ilu pacjentów było rozważanych do leczenia podtrzymującego immunoglobulinami lub PE. - Brak bezpośrednich danych porównujących zilukoplan z leczeniem podtrzymującym immunoglobulinami lub PE. Przeprowadzone porównanie pośrednie miało liczne ograniczenia: - populacja wykorzystana w analizie (dorośli z miastenią) była znacznie szersza niż populacja objęta zarejestrowanym wskazaniem i proponowanym zastosowaniem leku, - uwzględnione komparatory (IVlg i PE) nie są zarejestrowane do leczenia gMG w tym wskazaniu, - dostępne dane dla tych terapii były ograniczone, a w analizie uwzględniono obserwacyjne badania niskiej jakości, - między badaniami występowała znaczna heterogeniczność (różne definicje punktów końcowych, inne momenty oceny wyników, różne projekty badań, wcześniejsze terapie oraz nasilenie choroby na początku badania); - w badaniach dotyczących PE nie oceniano wyników w skali MG-ADL, dlatego do ich oszacowania wykorzystano wyniki w skali QMG, - obserwowano dużą zmienność odpowiedzi na placebo, - uzyskane wyniki charakteryzowały się bardzo szerokimi przedziałami wiarygodności. Ze względu na te ograniczenia wyniki porównań pośrednich są obarczone dużą niepewnością. - Dane długoterminowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa zilukoplanu są ograniczone. Dane z badań randomizowanych obejmują jedynie 12-tygodni leczenia, co może być niewystarczające, ponieważ miastenia uogólniona jest chorobą przewlekłą o zmiennym przebiegu, a organy regulacyjne zalecają co najmniej 24-tygodniowy okres obserwacji w celu oceny skuteczności leczenia. - Dane z badania RAISE-XT sugerują, że efekt terapeutyczny utrzymuje się przez około 2 lata, jednak wyniki te są obarczone pewną niepewnością, ponieważ RAISE-XT było badaniem otwartym i bez grupy porównawczej. Analiza ekonomiczna Uzasadnienie producenta dotyczące kosztu leczenia w odniesieniu do uzyskiwanych korzyści zdrowotnych nie zostało uznane za wystarczające, a przedstawiona analiza ekonomiczna nie była wystarczająco solidna, aby została zaakceptowana przez SMC. <u>Kluczowe niepewności:</u> - Koszty i korzyści związane z kolejnymi liniami leczenia nie zostały uwzględnione w analizie podstawowej. Przedstawiono analizę scenariuszy, w której modelowano

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
		koszty i korzyści kolejnego leczenia, jednak podejście to opierało się na silnym założeniu „stanu równowagi” (ang. <i>steady state</i>) liczby pacjentów przechodzących na kolejne leczenie, a wykorzystane parametry wejściowe nie miały wystarczającej wiarygodności (ang. <i>face validity</i>). Prawidłowe uwzględnienie kolejnego leczenia w modelu prawdopodobnie zwiększyłoby koszty i QALY w obu ramionach, jednak ogólny wpływ na wyniki przyrostowe pozostaje niejasny. - Dane kliniczne pochodziły z analiz sieciowych (NMA, ang. <i>network meta-analysis</i>) przygotowanych przez firmę. Analizy te opierały się na populacji pacjentów z miastenią o szerszej charakterystyce niż populacja we wskazaniu rejestracyjnym i proponowanym pozycjonowaniu zilukoplanu (w szczególności populacja nie była ograniczona do pacjentów opornych na leczenie). Wynika to z braku dostępnych danych dla populacji docelowej, jednak takie podejście wprowadza niepewność. Jednocześnie potencjalny wpływ na wyniki analizy ekonomicznej mogą być ograniczone ze względu na odmienny mechanizm działania zilukoplanu nie ma jednoznacznych przesłanek, by pacjenci oporni na leczenie odpowiadali na leczenie inaczej niż szersza populacja badana. - Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie w analizie podstawowej oparto na dwuwymiarowej analizie NMA (ang. <i>bivariate NMA</i>). Jednak bardziej odpowiednia mogłaby być analiza dwuetapowa NMA (ang. <i>two-stage NMA</i>) ponieważ koryguje różnice w odpowiedzi wyjściowej pomiędzy badaniami. Analiza scenariuszy przeprowadzona przez firmę sugeruje, że zastosowanie dwuetapowej NMA oraz porównanie z IVIg/SClg prowadzi do zmniejszenia inkrementalnych kosztów dla zilukoplanu oraz zwiększenia inkrementalnych QALY. Jednocześnie ogólna niepewność wyników wzrasta ze względu na szersze przedziały wiarygodności w dwuetapowej NMA w porównaniu z dwuwymiarowej NMA. Wpływ na inne komparatory pozostaje niejasny. Firma przedstawiła również analizę minimalizacji kosztów, zakładającą równorzędność kliniczną skuteczności leczenia w obu ramionach. - Kilka kluczowych parametrów klinicznych oparto wyłącznie na podstawie opinii ekspertów klinicznych, a nie danych z badań lub literatury. Opinie zbierano bez zastosowania ustrukturyzowanej metody. Nie wiadomo, czy mogło to w sposób systematyczny zniekształcić wyniki ekonomiczne, lecz z pewnością zwiększa to ogólną niepewność modelu. - Parametry modelu dotyczące pogorszenia jakości życia związanego ze stosowaniem steroidów i podaniami dożylnymi leków, a także rocznego kosztu leczenia działań związanych z kortykosteroidami zostały oparte na danych dotyczących pacjentów z innymi chorobami, ponieważ brakowało danych specyficznych dla uogólnionej miastonii (gMG). Nie wiadomo, czy wprowadza to systematyczne obciążenie wyników ekonomicznych w określonym kierunku, ale zwiększa to ogólną niepewność analizy ekonomicznej. - Koszt IVIg w praktyce NHS jest niższy niż cena zastosowana w modelu ekonomicznym, ponieważ obowiązuje krajowa umowa ramowa na dostawy tego leku. Zastosowanie ceny wynikającej z tej umowy znacząco pogarsza wyniki dotyczące efektywności kosztowej zilukoplanu. Uwzględnienie perspektywy pacjentów i klinicystów Rekomendacja uwzględnia opinie przedstawione podczas spotkania w ramach procesu PACE (<i>Patient and Clinician Engagement</i>). <i>Data wydania rekomendacji: 6 lutego 2026 r.</i>
Medicinrådet 2025 Dania	Zilukoplan (Zilbrysq) jako terapia dodana do leczenia standardowego u pacjentów z gMG z dodatnim wynikiem badania na przeciwciała anty-AChR, którzy nie uzyskują wystarczającej odpowiedzi na leczenie standardowe i u których objawy pozostają znacząco nasilone	Rekomendacja negatywna Medicinrådet nie zaleca stosowania zilukoplanu jako uzupełnienia do leczenia standardowego u pacjentów z rzadką autoimmunologiczną chorobą – uogólnioną miastenią, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciw receptorowi acetylocholino. - gMG to choroba nerwowo-mięśniowa powodująca znaczną słabość wielu grup mięśniowych, co może wpływać między innymi na mięśnie szyi, ramion i nóg oraz może prowadzić do zaburzeń mowy, żucia, połykania i oddychania. - Obecne leczenie standardowe obejmuje w pierwszej kolejności inhibitor acetylocholinesterazy (pirydostygmine). Jeżeli objawy choroby nie ulegają wystarczającej poprawie, dołącza się kortykosteroid, często w połączeniu z niesteroidowym lekiem immunosupresyjnym, po czym podejmowana jest próba stopniowego odstawienia steroidu w ciągu kilku miesięcy. W przypadku utrzymywania się objawów zmienia się leczenie się na inny niesteroidowy lek immunosupresyjny, w tym rytuksymab. Leczenie dożylnymi immunoglobulinami lub plazmaferezą stosowane jest zazwyczaj w przypadku zagrażającego lub już występującego przełomu miastenicznego. - Dodanie zilukoplanu do leczenia może zmniejszać słabość mięśni i poprawiać jakość życia związaną ze zdrowiem. W badaniu klinicznym zilukoplan wiązał się z niewielką liczbą ciężkich działań niepożądanych, jednak istnieje potencjalne zwiększone ryzyko ciężkich zakażeń. Ponieważ badanie kliniczne z randomizacją

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
		trwało jedynie 12 tygodni, nie można ocenić długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa leczenia. • Medicinrådet ocenia, że zilucoplanu jest zbyt kosztowny biorąc pod uwagę, że leczenie miałooby charakter przewlekły i długotrwały (cena jest niewspółmiernie wysoka w stosunku do uzyskiwanych efektów terapeutycznych). <i>Data wydania rekomendacji: 26 lutego 2025 r.</i>
NICE 2025 (National Institute for Health and Care Excellence) Wielka Brytania	Zilucoplan jako leczenie dodatkowe do standardowej terapii u dorosłych z gMG, którzy mają dodatni wynik badania na obecność przeciwciał anty-AChR, u których stan nie poprawił się po leczeniu standardowym	Rekomendacja negatywna – final draft guidance • Zilucoplan nie jest zalecany, w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu jako leczenie dodatkowe do standardowej terapii u dorosłych z uogólnioną miastenią, którzy mają dodatni wynik badania na przeciwciała przeciwko receptorowi acetylocholino. • Niniejsza rekomendacja nie ma wpływu na leczenie zilucoplanem rozpoczęte w NHS przed publikacją rekomendacji. Osoby, które rozpoczęły terapię poza zakresem tej rekomendacji, mogą ją kontynuować zgodnie z dotychczasowymi zasadami finansowania, do momentu, w którym pacjent i jego lekarz w NHS wspólnie uznają, że leczenie należy zakończyć. Standardowe leczenie uogólnionej miastonii u dorosłych z dodatnim wynikiem badania na przeciwciała przeciwko receptorowi acetylocholino obejmuje: - tymektomię, - inhibitory acetylocholinoesterazy, - kortykosteroidy, - niesteroidowe leki immunosupresyjne. U pacjentów, u których stan nie poprawia się po leczeniu standardowym, możliwe jest również zastosowanie immunoglobuliny dożylniej lub plazmaferezy. • Dowody z badań klinicznych sugerują, że zilucoplan w połączeniu z kortykosteroidami i niesteroidowymi lekami immunosupresyjnymi poprawia objawy oraz zdolność wykonywania codziennych czynności w porównaniu ze standardowym leczeniem. Istnieją jednak niepewności dotyczące skuteczności zilucoplanu w porównaniu z dożylnymi immunoglobulinami (IVIg) i plazmaferezą. • Istnieją również znaczne niepewności w modelu ekonomicznym. Chociaż model wskazuje na pewne korzyści ze stosowania zilucoplanu, wiąże się z dużym dodatkowym kosztem, ponieważ jest to terapia dodana do standardowego leczenia. Najbardziej prawdopodobne oszacowania efektywności kosztowej są znacznie powyżej górnej granicy zakresu, który NICE uznaje za opłacalne w kontekście wykorzystania zasobów NHS. <u>Ograniczenia analizy klinicznej i ekonomicznej:</u> • definicja „oporności na leczenie” przyjęta przez firmę oraz definicja oporności zastosowanej w kohorcie EAMS, którą firma dodatkowo zmodyfikowała, aby oszacować odsetek pacjentów otrzymujących leczenie w ramach „koszyka” standardowej opieki; • analizy sieciowe (NMA) przygotowane przez firmę; • sposób implementacji MSE (ang. <i>minimal symptom expression</i>) w modelu, w tym: - Źródeł danych wykorzystanych do określenia MSE, - niepewności dotyczącej wpływu MSE na prawdopodobieństwa przejścia między stanami „utrzymująca się odpowiedź na leczenie” a „stabilna odpowiedź”, przy jednoczesnym braku powiązania ze stanem „utrata odpowiedzi”, - założenia, że efekt MSE będzie się utrzymywał przez całe życie horyzontu modelu, mimo braku dowodów potwierdzających takie założenie; • założenie dotyczące kolejnych linii leczenia; • wartości utraty jakości życia przypisanej w modelu do stosowania IVIg i PE; • założony przez firmę dodatkowy spadek użyteczności związany ze stosowaniem kortykosteroidów; • dodatkowe koszty związane ze stosowaniem kortykosteroidów w modelu. <u>Komparatory</u> • standardowa opieka bez stosowania zilucoplanu (obejmująca kortykosteroidy i niesteroidowe leki immunosupresyjne z IVIg lub plazmaferezą albo bez nich), • efgartigimod (podlegający ocenie NICE), • rawulizumab (podlegający ocenie NICE; obecnie zakończonej). <u>Populacja docelowa</u> We wniosku firma zaproponowała stosowanie zilucoplanu w węższej populacji pacjentów niż pozwolenie na dopuszczenie do obrotu – u osób z oporną na leczenie gMG z dodatnim wynikiem badania na przeciwciała przeciwko AChR, na podstawie następujących kryteriów:

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
		• pacjent nie odpowiada na leczenie obejmujące pirydostygminę, kortykosteroidy, azatioprynę, mykofenolan mofetylu, metotreksat i cyklosporynę, lub leczenie to jest przeciwwskazane lub nietolerowane, oraz • objawy choroby nie jest odpowiednio kontrolowane, co definiuje się jako wynik MG-ADL ≥ 6 lub więcej, lub QMG ≥ 12 oraz dodatkowo spełniony jest jeden z warunków: - o rozważane jest dodatkowe leczenie, takie jak IVIg lub plazmafereza, lub - o pacjent otrzymuje długoterminowe leczenie IVIg lub PE, lub - o efgartigimod byłby alternatywną opcją leczenia (pod warunkiem oceny przez NICE). <i>Data wydania draftu: 26 czerwca 2025 r.</i>
AWTTC 2023 (All Wales Therapeutics and Toxicology Centre) Walia	Zilucoplan jako leczenie dodatkowe do standardowej terapii u osób z gMG z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał anty-AChR, u których stan nie poprawił się po leczeniu standardowym	Odstąpiono od oceny Odstąpiono od oceny ze względu na ocenę przeprowadzoną przez NICE. <i>Data wydania decyzji: 17 marca 2023 r.</i>

Wykaz skrótów: AChR, receptor acetylocholino (ang. *acetylcholine receptor*); AWTTC, *All Wales Therapeutics and Toxicology Centre*; CAD, dolar kanadyjski (ang. *Canadian Dollar*); CDA-AMC, *Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada*; G-BA, *Gemeinsame Bundesausschuss*; gMG, uogólniona miastenia (ang. *generalized Myasthenia Gravis*); GVS, system refundacji leków (nl. *Geneesmiddelenvergoedingssysteem*); HAS, *Haute Autorité de Santé*; HRQoL, jakość życia związana ze zdrowiem (ang. *Health-Related Quality of Life*); IVIg, immunoglobulina ludzka podawana dożylnie (ang. *Intravenous Immunoglobulin*); MG, miastenia (ang. *Myasthenia Gravis*); MGFA, *Myasthenia Gravis Foundation of America*; MSE, minimalne nasilenie objawów (ang. *minimal symptom expression*); NMA, analiza sieciowa (ang. *Network Meta-Analysis*); NHS, *National Health Service*; NICE, *National Institute for Health and Care Excellence*; PE, plazmafereza (ang. *Plasma Exchange*); QALY, rok życia skorygowany o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Year*); QMG, skala ilościowa oceny miastonii (ang. *Quantitative Myasthenia Gravis score*); SCIg, immunoglobuliny podawane podskórnie (ang. *Subcutaneous Immunoglobulin*); SMC, *Scottish Medicines Consortium*; ZN, *Zorginstituut Nederland*.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 47. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Tak	Wskazany jako terapia dodatkowa do standardowej terapii w leczeniu uogólnionej miastonii gravis (gMG) u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem testu na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin (AChR)		
Belgia	Tak	Tak	Wskazany jako terapia dodana do standardowej terapii w leczeniu uogólnionej miastonii gravis (gMG) u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem testu na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin (AChR)		
Bułgaria*	Tak	Tak	Wskazany jako terapia uzupełniająca standardowe leczenie uogólnionej miastonii (gMG) u dorosłych pacjentów u których stwierdza się obecność przeciwciał skierowanych przeciwko receptorowi acetylocholinowemu (AChR).		
Chorwacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Cypr	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Czechy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Dania	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Estonia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Finlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Francja	Tak	Tak	Wskazany jako leczenie wspomagające do standardowego leczenia, obejmującego leki immunosupresyjne pierwszego rzutu, u dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią autoimmunologiczną i przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholin (AChR), u których utrzymują się objawy.		
Grecja	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Hiszpania	Tak	Tak	Wskazany jako uzupełnienie standardowej terapii w leczeniu uogólnionej miastonii gravis u dorosłych pacjentów z dodatnimi przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholin (AChR).		
Holandia	Tak	Tak	Wskazany jako leczenie uzupełniające do standardowej terapii stosowanej w leczeniu ogólnionej miastonii gravis (gMG) u dorosłych pacjentów z obecnością przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin (AChR).		
Irlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Islandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Liechtenstein	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Litwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Luksemburg	Tak	Tak	Wskazany jako leczenie uzupełniające do standardowej terapii stosowanej w leczeniu ogólnionej miastonii gravis (gMG) u dorosłych pacjentów z obecnością przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin (AChR).		
Łotwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Malta	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Niemcy	Tak	Tak	Wskazany jako terapia dodana do standardowej terapii w leczeniu uogólnionej miastonii gravis (gMG) u dorosłych		

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
			pacjentów z dodatnim wynikiem testu na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR)		
Norwegia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Portugalia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Rumunia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Słowacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Słowenia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Szwajcaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Szwecja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Węgry	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Włochy	Tak	Tak	Wskazany jako leczenie uzupełniające do standardowej terapii stosowanej w leczeniu ogólnionej miastonii gravis (gMG) u dorosłych pacjentów z obecnością przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR).		

* Informacje na podstawie materiałów przekazanych przez Wnioskodawcę w odpowiedzi na pismo dotyczące niespełnienia wymagań minimalnych. We wniosku złożonym za pomocą SOLR wskazano, że Zilbrysq nie jest dostępny w obrocie w Bułgarii,

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Zilbrysq (stan na marzec 2026 r.) jest finansowany w dziewięciu krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi . Lek Zilbrysq jest wskazany jako leczenie uzupełniające do standardowej terapii w leczeniu gMG u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem testu na obecność AChR. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

Analiza Kliniczna (AKL)	Zilukoplan (Zilbrysq®) w leczeniu uogólnionej miastonii, Analiza kliniczna, HealthQuest, Warszawa, 2025.
Analiza ekonomiczna (AE)	Zilukoplan (Zilbrysq®) w leczeniu uogólnionej miastonii, Analiza ekonomiczna, HealthQuest, Warszawa, 2025.
Analiza problemu decyzyjnego (APD)	Zilukoplan (Zilbrysq®) w leczeniu uogólnionej miastonii, Analiza problemu decyzyjnego, HealthQuest, Warszawa, 2025.
Analiza wpływu na budżet (BIA)	Zilukoplan (Zilbrysq®) w leczeniu uogólnionej miastonii, Analiza wpływu na budżet, HealthQuest, Warszawa, 2025.
Aneks do analiz HTA	Zilukoplan (Zilbrysq®) w leczeniu uogólnionej miastonii, Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań, HealthQuest, Warszawa, 2026.

Badania pierwotne i wtórne

Antozzi 2023	Antozzi, C., et al. (2023). "RAISE-XT: An interim analysis of safety and efficacy in an open-label extension study of zilucoplan in patients with Myasthenia Gravis." <i>Acta Myologica</i> 42: 58.
Blanchard 2025	Blanchard, O., et al. Early and sustained response over time with zilucoplan in generalised Myasthenia Gravis: 120-week post hoc analysis of RAISE-XT. <i>Canadian Journal of Neurological Sciences</i> . 2025; 52, S40.
Boroojerdi 2024a	Boroojerdi B., Grimson F., Howard J.F. Efficacy of zilucoplan in gMG without prior Ig or plasma exchange in RAISE study. <i>Clinical Neurology</i> 2024 64 Supplement 1 (S239-).
Boroojerdi 2024b	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. <i>Neuromuscular Disorders</i> 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.]
Channa 2023	Channa H., Saskia B., Raul J.-M., Leite M., Angelina M., Malgorzata Z., Babak B., Petra D., Borderie Guillemette D.L., James H. Subgroup outcomes from RAISE: a randomised, phase 3 trial of zilucoplan in generalised myasthenia gravis. <i>Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry</i> 2023 94 Supplement 1 (A81-).
Channa 2024	Channa H., Angela G., Miriam F., Leite M.I., 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. <i>Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry</i> 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. <i>Front Immunol</i> . 2023 Nov 8;14:1280226. doi: 10.3389/fimmu.2023.1280226. PMID: 38022544; PMCID: PMC10663412.
de la Borderie 2024	de la Borderie G, Chimits D, Boroojerdi B, Brock M, Duda PW, Grimson F, Mahoney P, Strimenopoulou F, Cutter G, Aban I, Brauner S, Petersson M, Howard JF Jr, Bennett N. Maintenance of zilucoplan efficacy in patients with generalised myasthenia gravis up to 24 weeks: a model-informed analysis. <i>Ther Adv Neurol Disord</i> . 2024 Sep 21;17:17562864241279125. doi: 10.1177/17562864241279125.
Di Martino 2025	Di Martino G, Rini N, Bonaventura A, Trovato M, Maccora S, Lima SM, La Seta C, Brighina F, Di Stefano V. Complement Inhibitors in Generalized Myasthenia Gravis: Comparison of Administration Schedules, Efficacy, and Safety. <i>J Clin Med</i> . 2025 Nov 19;14(22):8205. doi: 10.3390/jcm14228205.
Di Stefano 2025	Di Stefano, V., et al. Early real-life experience on Zilucoplan for generalized myasthenia gravis: ZILU25 multicenter observational study. <i>J Neurol Sci</i> . 2025; 479: 125671.
Falso 2024	Falso, S., et al. Corticosteroid dose tapering during treatment with zilucoplan in patients with generalized myasthenia gravis: 120-week follow-up RAISE-XT. <i>Neurological Sciences</i> . 2024; 45, S512-s513.

Farmakidis 2023	Farmakidis, C. & Leite, M. & Bresch, S. & Freimer, M. & Genge, A. & Hewamadduma, C. & Hussain, Y. & Maniaol, A. & Mantegazza, R. & Śmiałowski, M. & Utsugisawa, K. & Duda, Petra & Boroojerdi, B. & Vanderkelen, M. & Borderie, G. & Bloemers, Jos & Howard, James. (2023). P273 Long-term safety, efficacy & self-injection satisfaction with zilucoplan in myasthenia gravis: RAISE-XT interim analysis. <i>Neuromuscular Disorders</i> . 33. S178. 10.1016/j.nmd.2023.07.440.
Frangiamore 2024	Frangiamore, R., et al. Long-term safety and efficacy of zilucoplan in myasthenia gravis: additional interim analyses of RAISE-XT. <i>Neurological Sciences</i> . 2024; 45, S515.
Freimer 2023	Freimer, M., et al. (2023). "RAISE-XT: An interim analysis of safety and efficacy in an open-label extension study of zilucoplan in patients with Myasthenia Gravis." <i>Neurology</i> 100(17)
Genge 2023a	Genge, A., et al. (2023). "Long-term safety, efficacy & self-injection satisfaction with zilucoplan in Myasthenia Gravis: RAISE-XT interim analysis." <i>Journal of the Neurological Sciences</i> 455
Genge 2023b	Genge, A., et al. (2023). "Safety and tolerability of zilucoplan in RAISE-XT: a multicenter, open-label extension study in patients with myasthenia gravis." <i>BMJ Neurology Open</i> 5(suppl 1): A18.
Genge 2023c	Genge A., Hussain Y., Kaminski H.J., Leite M.I., Mantegazza R., Vu T., Brock M., Boroojerdi B., Vanderkelen M., De La Borderie G., Duda P.W., Howard J.F. RAISE-XT: Safety of zilucoplan in patients with myasthenia gravis [Encore Presentation]. <i>Clinical Neurology</i> 2023 63 Supplement 1 (S251-).
Genge 2024a	Genge, A., et al. (2024). "Corticosteroid dose tapering in patients with generalised myasthenia gravis on zilucoplan: Interim analysis of RAISE-XT." <i>Canadian Journal of Neurological Sciences</i> 51: S31.
Genge 2024b	Genge, A., et al. (2024). "Long-term safety and efficacy of zilucoplan in myasthenia gravis: additional interim analyses of RAISE-XT." <i>Canadian Journal of Neurological Sciences</i> 51: S30-S31.
Grimson 2023	Grimson, F., et al. (2023). "CO128 Health-Related Quality of Life in Generalized Myasthenia Gravis- the Relationship between MG-ADL and EQ-5D5L in the RAISE Study." <i>Value in Health</i> 26(12): S37.
Hanna 2025	Hanna, S., et al. Effect of Zilucoplan on Myasthenia Gravis–Specific Outcome Subdomain Scores in RAISE: A Phase 3 Study. <i>BMJ Neurology Open</i> . 2025; 7, A12
Hewamadduma 2024	Hewamadduma, C., et al. Response over time with zilucoplan in generalized myasthenia gravis: Post hoc analysis of RAISE-XT 60-week follow-up. <i>European Journal of Neurology</i> . 2024; 31.
Hewamadduma 2025	Hewamadduma C, Freimer M, Genge A, Leite MI, Utsugisawa K, Vu T, Boroojerdi B, Grimson F, Savic N, Vanderkelen M, Howard JF Jr; RAISE-XT study team. Changes in corticosteroid and non-steroidal immunosuppressive therapy with long-term zilucoplan treatment in generalized myasthenia gravis. <i>J Neurol</i> . 2025 Jun 12;272(7):457. doi: 10.1007/s00415-025-13113-0.
Howard 2018	Howard, J., et al. (2018). "RA101495, a subcutaneously-administered peptide inhibitor of complement component C5 for the treatment of Myasthenia Gravis: Phase 2 design." <i>Muscle and Nerve</i> 58: S108.
Howard 2019a	Howard, J., et al. (2019). "Zilucoplan, a self-administered subcutaneous peptide inhibitor of complement component 5 (C5) for the treatment of generalized Myasthenia Gravis: phase 2 results." <i>Muscle and Nerve</i> 60(SUPPL 1): S129.
Howard 2019b	Howard, J. F., et al. (2019). "Zilucoplan, a subcutaneously self administered peptide inhibitor of complement component 5 (C5), for the treatment of generalized Myasthenia Gravis: Results of a Phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled trial." <i>European Journal of Neurology</i> 26: 41.
Howard 2020	Howard JF Jr, Nowak RJ, Wolfe GI, Freimer ML, et al. Clinical Effects of the Self-administered Subcutaneous Complement Inhibitor Zilucoplan in Patients With Moderate to Severe Generalized Myasthenia Gravis: Results of a Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Clinical Trial. <i>JAMA Neurol</i> . 2020 May 1;77(5):582-592. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.5125. PMID: 32065623; PMCID: PMC7042797.
Howard 2023	Howard JF Jr, Bresch S, Genge A, Hewamadduma C, Hinton J, Hussain Y, Juntas-Morales R, Kaminski HJ, Maniaol A, Mantegazza R, Masuda M, Sivakumar K, Śmiałowski M, Utsugisawa K, Vu T, Weiss MD, Zajda M, Boroojerdi B, Brock M, de la Borderie G, Duda PW, Lowcock R, Vanderkelen M, Leite MI; RAISE Study Team. Safety and efficacy of zilucoplan in patients with generalised myasthenia gravis (RAISE): a randomised, double-blind, placebo controlled, phase 3 study. <i>Lancet Neurol</i> . 2023 May;22(5):395-406. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00080-7. PMID: 37059508.

Howard 2024a	Howard JF Jr, Bresch S, Farmakidis C, Freimer M, Genge A, Hewamadduma C, Hinton J, Hussain Y, Juntas-Morales R, Kaminski HJ, Maniaol A, Mantegazza R, Masuda M, Nowak RJ, Sivakumar K, Śmiałowski M, Utsugisawa K, Vu T, Weiss MD, Zajda M, Bloemers J, Boroojerdi B, Brock M, de la Borderie G, Duda PW, Vanderkelen M, Leite MI; RAISE-XT Study Team*. Long-term safety and efficacy of zilucoplan in patients with generalized myasthenia gravis: interim analysis of the RAISE-XT open-label extension study. <i>Ther Adv Neurol Disord</i> . 2024 Apr 17;17:17562864241243186. doi: 10.1177/17562864241243186.
Howard 2024b	Howard J.F., Freimer M., Genge A., Hewamadduma C., Hussain Y., Maniaol A., Mantegazza R., Smilowski M., Utsugisawa K., Vu T., Weiss M., Duda P., Boroojerdi B. Long-term Safety and Efficacy of Zilucoplan in Myasthenia Gravis: Additional Interim Analyses of RAISE-XT. <i>Neurology</i> 2024 102:17 Supplement 1.
Howard 2024c	Howard J. et al. Long-term zilucoplan in generalized myasthenia gravis: 96 week follow-up interim analysis of RAISE-XT. <i>European Journal of Neurology</i> 2024 31 Supplement 1.
Howard 2025a	Howard J.F., Utsugisawa K., Leite M.I., Boroojerdi B., Vanderkelen M., Genge A. Daily self-injection of zilucoplan improved symptoms in people with generalized myasthenia gravis in the RAISE clinical study: a Plain Language Summary of Publication. <i>Future Neurology</i> 2025 20:1 Article Number 2459587.
Howard 2025b	Howard, J., et al. Long-term safety and efficacy of zilucoplan in gMG: 120 week interim analysis of RAISE-XT. <i>Clinical Neurology</i> . 2025; 65, S251.
Leite 2022	Leite, M., et al. (2022). "Zilucoplan in Myasthenia Gravis: Safety and Tolerability Results From the Phase 3 Randomised RAISE Study." <i>Journal of Neuromuscular Diseases</i> 9: S241-S242.
Leite 2023	Leite M.I., Angela G., Renato M., Kimiaki U., Petra D., Babak B., Mark V., De La Borderie G., James H. RAISE-XT: interim analysis of an open-label extension study of zilucoplan in patients with myasthenia gravis. <i>Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry</i> 2023 94 Supplement 1 (A81-A82).
Leite 2024a	Leite M.I., et al. Long-Term safety and efficacy of zilucoplan in generalised myasthenia gravis: 120-week interim analysis of RAISE-xt. <i>Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry</i> . 2024; 95, A1.
Leite 2024b	Leite, M., et al. Long-term zilucoplan in generalized myasthenia gravis: 96-week follow-up interim analysis of RAISE-XT. <i>European Journal of Neurology</i> . 2024; 31.
Masuda 2023	Masuda, M., et al. (2023). "Outcomes from RAISE: A randomized, Phase 3 trial of zilucoplan in generalized Myasthenia Gravis." <i>Clinical and Experimental Neuroimmunology</i> 14(1): 69-70.
Murai 2025	Murai, H., et al. Sustained minimal symptom expression in generalized myasthenia gravis: A 120-week post hoc analysis of RAISE-XT. <i>Journal of the Neurological Sciences</i> . 2025; 480.
NICE 2024	NICE. Single Technology Appraisal. Zilucoplan for treating antibody positive generalised myasthenia gravis [ID4008]. Committee Papers. https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11096/documents/committee-papers [dostęp 26.09.2024 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. <i>Eur J Neurol</i> . 2023 Dec;30(12):3854-3867.
Suzuki 2023	Suzuki, Y., et al. (2023). "Efficacy and safety of zilucoplan in Myasthenia Gravis: Responder analysis from the randomized Phase 3 RAISE trial." <i>Clinical and Experimental Neuroimmunology</i> 14(1): 70.
Utsugisawa 2023	Utsugisawa K, Deguchi K, Konno S, Masuda M, Minami N, Murai H, et al. Efficacy and safety of zilucoplan in Japanese patients with generalized myasthenia gravis: A subgroup analysis of the phase III randomized RAISE study. <i>Clin Exp Neuroimmunol</i> . 2023. https://doi.org/10.1111/cen3.12766
Utsugisawa 2025	Utsugisawa K, Masuda M, Boroojerdi B, Grimson F, Howard JF Jr; RAISE Study Team. Efficacy of zilucoplan in patients with generalised myasthenia gravis who have not previously received immunoglobulin or plasma exchange: A subgroup analysis from the Phase 3 RAISE study. <i>J Neurol Sci</i> . 2025 Jul 15;474:123550. doi: 10.1016/j.jns.2025.123550.
Vu 2022	Vu, T., et al. Efficacy and safety of zilucoplan in Myasthenia Gravis: Responder analysis from the randomized Phase 3 RAISE trial. <i>Muscle and Nerve</i> . 2022; 66: S108-S109.
Weiss 2023	Weiss, M. D., et al. (2023). "Subgroup outcomes from RAISE: A randomized, Phase 3 trial of zilucoplan in generalized Myasthenia Gravis." <i>Neurology</i> 100(17).
Weiss 2024	Weiss MD, Freimer M, Leite MI, Maniaol A, Utsugisawa K, Bloemers J, Boroojerdi B, Howard E, Savic N, Howard JF Jr. Improvement of fatigue in generalised myasthenia gravis with zilucoplan. <i>J Neurol</i> . 2024 May;271(5):2758-2767. doi: 10.1007/s00415-024-12209-3.

Weiss 2025	Weiss, M., et al. (2025) Effect of Zilucoplan on Myasthenia Gravis-Specific Outcome Subdomain Scores in RAISE: a Phase 3 Study (S34.004). <i>Neurology</i> 104, 1803 DOI:10.1212/WNL.0000000000208755.
Zhong 2024	Zhong H, Li Z, Li X, Wu Z, Yan C, Luo S, Zhao C. Initiation response, maximized therapeutic efficacy, and post-treatment effects of biological targeted therapies in myasthenia gravis: a systematic review and network meta-analysis. <i>Front Neurol.</i> 2024 Oct 28;15:1479685. doi: 10.3389/fneur.2024.1479685.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
AWTTC 2023	https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/zilucoplan/ (data dostępu: 03.04.2026)
HAS 2024	https://www.has-sante.fr/jcms/p_3535369/fr/zilbrysq-27032024-summary-ct20638 (data dostępu: 03.04.2026)
ZN 2024	https://www.zorginstituutnederland.nl/site/binaries/site-content/collections/documents/2024/08/29/gvs-advies-zilucoplan-zilbrysq/GVS-advies-zilucoplan+%28Zilbrysq%C2%AE%29+voor+de+behandeling+van+myasthenia+gravis.pdf (data dostępu: 03.04.2026)
G-BA 2024	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1064/#beschluesse (data dostępu: 03.04.2026)
CDA-AMC 2025	https://cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/SR0838_Zilbrysq_FINAL_Recommendation.pdf (data dostępu: 03.04.2026)
NICE 2025	https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11096/documents/674 (data dostępu: 03.04.2026)
Medicinrådet 2025	https://filer.medicinraadet.dk/media/c55feglj/medicinradets-anbefaling-vedr-zilucoplan-til-generaliseret-myasthenia-gravis-vers-1-0-x.pdf (data dostępu: 03.04.2026)
PBAC 2025	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Public Summary Document: Zilucoplan for the treatment of generalised myasthenia gravis. Canberra: Australian Government Department of Health; 2025.
SMC 2026	https://scottishmedicines.org.uk/media/9888/zilucoplan-zilbrysq-final-feb-2026-for-website.pdf (data dostępu: 03.04.2026)
Raport miastenia 2023	Kostera-Pruszczyk A, Rejdak K, Słowik A, Gierczyński J. et al. Raport pt. Miastenia jako problem kliniczny i społeczny. Wyzwania dla optymalizacji opieki nad pacjentem w Polsce. Fundacja Zdrowie i Edukacja Ad Meritum. Warszawa, Maj 2023, https://www.ptchm.org.pl/wp-content/uploads/2023/05/Raport-Miastenia-jako-problem-kliniczny-i-spoeczny.-Wyzwania-dla-optymalizacji-opieki-nad-pacjentem-w-Polsce.pdf/ (data dostępu: 07.04.2026)
PNS 2026	Cruz S, Matos A, Braz L, Falcão Campos C, Cerqueira J, Medeiros L, Santos E, Santos L, Veiga A. Portuguese Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Myasthenia Gravis. <i>Acta Med Port.</i> 2025 Dec. 15;39(1):62-75.
ABN 2025	Jacob S, Farrugia ME, Hewamadduma C, Norwood F, Hill M, Leite MI, McConville JP, Pinto AA, Spillane J, Sussman J, Viegas S. Association of British Neurologists (ABN) autoimmune myasthenia gravis management guidelines (2025 update). <i>Pract Neurol.</i> 2025 Sep 12;25(5):422-437. doi: 10.1136/pn-2025-004655. PMID: 40940171.
HNS 2025	Chroni E., Zouvelou V., Dardiotis E., Konitsiotis S., Heliopoulos I., Tsivgoulis G., Kimiskidis V.K. Treatment recommendations for myasthenia gravis: a consensus paper of The Hellenic Neurological Society. <i>Archives of Clinical Neurology</i> 34:2-2025, 18-50.
AWMF 2024	Association of the Scientific Medical Societies in Germany (Arbeitsgemeinschaft Der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften – AWMF) Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-087I_S2k_Diagnostik-Therapie-myasthener-Syndrom_2025-01.pdf (data dostępu: 24.04.2026)
De Bleecker 2024	De Bleecker JL, Remiche G, Alonso-Jiménez A, Van Parys V, Bissay V, Delstanche S, Claeys KG. Recommendations for the management of myasthenia gravis in Belgium. <i>Acta Neurol Belg.</i> 2024 Aug;124(4):1371-1383. doi: 10.1007/s13760-024-02552-7. Epub 2024 Apr 22. PMID: 38649556; PMCID: PMC11266451.
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. <i>Eur J Neurol.</i> 2024 May;31(5):e16229. doi: 10.1111/ene.16229. Epub 2024 Feb 6. PMID: 38321574; PMCID: PMC11236053.

Pozostałe publikacje

ChPL Zilbrysq	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zilbrysq https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/zilbrysq-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 07.04.2026 r.)
ChRz 2023	Choroby Rzadkie. Miastenia. Link: https://choroby-rzadkie.gov.pl/pl/choroby-rzadkie/589 (data dostępu: 07.04.2026)
EMA Zilbrysq	European Medicines Agency. Zilbrysq. Link: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zilbrysq (data dostępu: 07.04.2026)
FDA Zilbrysq	Search Orphan Drug Designations and Approvals – Zilbrysq https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/ood/detailedIndex.cfm?cfgridkey=699319 (data dostępu: 07.04.2026)
