

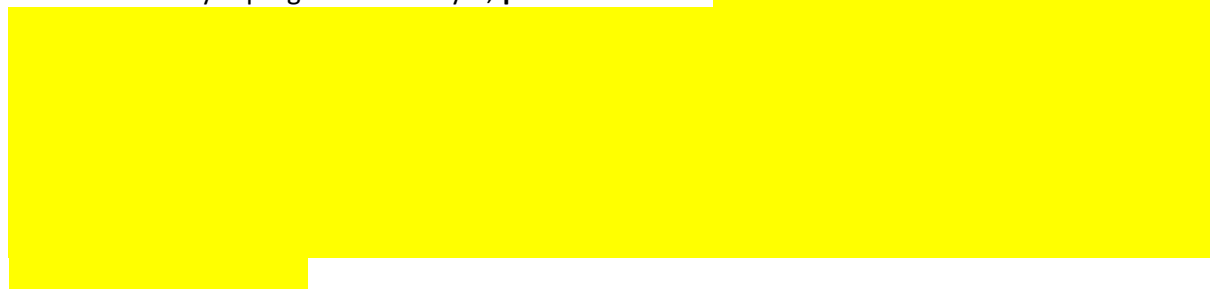


Rekomendacja nr 74/2026

z dnia 28 maja 2026 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Zilbrysq (zilucoplan)
w ramach programu lekowego B.157 „Leczenie chorych
z uogólnioną postacią miastonii (ICD-10: G70.0)”**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Zilbrysq (zilucoplan) we wnioskowanym programie lekowym, **pod warunkiem:**



Uzasadnienie

Ocena dotyczy zasadności refundacji w programie lekowym B.157 produktu leczniczego Zilbrysq (zilucoplan) (ZILU), podawanego podskórnie, jako terapii dodanej w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną postacią miastonii (MG) z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR, ang. acetylcholine receptor), którzy spełniają kryteria włączenia do programu lekowego. Obecnie pacjenci z uogólnioną miastonią mają możliwość leczenia w programie lekowym B.157 terapiami podawanymi dożylnie tj. efgartigimod (EFG), rawulizumab (RAW) oraz rytuksymab.

Zgodnie z wytycznymi, 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 (w tym zilucoplan, przeznaczony do stosowania u dorosłych pacjentów z uogólnioną MG i przeciwciałami anty-AChR). W niektórych wytycznych w odniesieniu do wnioskowanej subpopulacji pacjentów dopuszcza się również zastosowanie rytuksymabu.

Głównym ograniczeniem analiz wnioskodawcy jest nieuwzględnienie rytuksymabu jako komparatora dla ocenianego leku.

Nie odnaleziono badań pierwotnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ZILU w porównaniu do EFG lub RAW. Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa oparto na wynikach dwóch przeglądów systematycznych, niezakotwiczonej analizy MAIC oraz dwóch badań efektywności praktycznej (RWE). Wyniki badań wtórnych są niespójne – zarówno dla porównania z efgartigimodem, jak i rawulizumabem, wskazując na przewagę zilucoplanu lub brak istotnych statystycznie (IS) różnic w zakresie ocenianych punktów końcowych.

. Z kolei w badaniach RWE nie wykazano żadnych istotnych różnic między ocenianą

technologią a rawulizumabem. Profil bezpieczeństwa zilucoplanu jest porównywalny do technologii opcjonalnych, z wyjątkiem istotnie częstszego występowania biegunki względem EFG.

Wnioskodawca do dalszych analiz przyjął założenie o równorzędnej skuteczności zilucoplanu i komparatorów. Analiza ekonomiczna wnioskodawcy wykazała, [REDACTED]

Oszacowany przez wnioskodawcę [REDACTED] wydatków płatnika wynikający z finansowania ocenianej technologii wyniesie ok. [REDACTED] w I roku i ok. [REDACTED] w II roku refundacji w wariancie z RSS. Obliczenia własne Agencji wskazują na [REDACTED] wpływ na budżet.

Uwzględniając korzyści wynikające z rozszerzenia dostępnych opcji terapeutycznych oraz wartość dodaną ocenianej technologii – w szczególności możliwość podania leku drogą podskórną, co pozwala na jego samodzielne stosowanie przez pacjenta w warunkach domowych i stanowi przewagę nad terapiami wymagającymi podawania dożylnego, poprzez zmniejszenie obciążenia pacjenta, opiekuna oraz świadczeniodawców realizujących program lekowy – a także biorąc pod uwagę wyniki i ograniczenia przeprowadzonych analiz, w tym prawdopodobnie porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo zilucoplanu względem technologii opcjonalnych, wysokie koszty terapii i szacowane obciążenie budżetu płatnika, przy znacznej niepewności oszacowań, jak również stanowisko Rady Przejrzystości, Prezes Agencji rekomenduje finansowanie produktu leczniczego Zilbrysq (zilucoplan) na warunkach określonych w sentencji.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Zilbrysq (zilucoplanum), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce:

- 16,6 mg, 1 ml, GTIN: 05413787222278, proponowana cena zbytu netto: [REDACTED];
- 23 mg, 1 ml, GTIN: 05413787222285, proponowana cena zbytu netto: [REDACTED];
- 32,4 mg, 1 ml, GTIN: 05413787222292, proponowana cena zbytu netto: [REDACTED];

w programie lekowym B.157 „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (ICD-10: G70.0)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek ma być stosowany w programie lekowym, w ramach nowej grupy limitowej.

Problem zdrowotny

Miastenia (MG, ang. *myasthenia gravis*) - ICD-10: G70.0 - jest nabytą chorobą autoimmunologiczną z grupy chorób nerwowo-mięśniowych, charakteryzującą się obecnością autoprzeciwciał przeciwko strukturom złącza nerwowo-mięśniowego, przede wszystkim receptorowi acetylocholino (AChR, ok. 85% przypadków), rzadziej kinazie tyrozynowej MuSK (ok. 10% przypadków), a sporadycznie białku LRP4 oraz innym antygenom.

Rozpoznanie opiera się przede wszystkim na potwierdzeniu obecności swoistych autoprzeciwciał (anty-AChR, anty-MuSK, anty-LRP4). Obraz kliniczny cechuje się zmiennym nasileniem objawów oraz możliwością wystąpienia choroby w każdym wieku. Miastonii mogą towarzyszyć okresy zaostrzeń objawów znacznie utrudniające pacjentom codzienne funkcjonowanie, które jednocześnie bez odpowiedniej interwencji i leczenia mogą prowadzić do przełomu miastenicznego, będącego stanem zagrożenia życia.

Miastenia jest chorobą rzadką – częstość jej występowania wynosi 50–125 przypadków na milion osób, a roczna zapadalność 2–4 przypadki/mln. Szczyty zachorowań obserwuje się przed 40. rokiem życia (częściej u kobiet) oraz po 60. roku życia (częściej u mężczyzn). W Polsce liczba chorych na uogólnioną postać MG z obecnością przeciwciał anty-AChR została oszacowana przez eksperta na ok 6100 osób. Dane Centrum e-Zdrowia (CeZ) wskazują na wzrost liczby pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: G70.0 (miastenia) w latach 2021–2025 (od 3423 do 5792 dorosłych pacjentów). Zapadalność w tym okresie wynosiła od 1206 do 1817 nowych przypadków rocznie.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparatory dla ocenianej technologii, wskazał dostępne w programie lekowym B.157. efgartigimod (EFG) i rawulizumab (RAW), dodane do terapii standardowej (SoC, ang. standard of care), dopasowanej indywidualnie do potrzeb pacjenta.

W opinii Agencji za komparator należy uznać również rytuksymab, który zgodnie z wytycznymi klinicznymi i zapisami programu lekowego może być stosowany u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu.

Opis wnioskowanego świadczenia

Zilukoplan jest syntetycznym peptydem makrocyclicznym, obejmującym 15 aminokwasów, który hamuje działanie białka C5 układu dopełniacza poprzez podwójny mechanizm działania. Wiąże się z C5, zapobiegając jego rozszczepieniu do C5a i C5b oraz ograniczając aktywność kompleksu atakującego błonę (MAC). Dodatkowo, poprzez wiązanie z fragmentem C5b, utrudnia jego interakcję z C6, co hamuje dalsze tworzenie i aktywność MAC.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Zilbrysq (zilucoplan) 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).

Proponowany program lekowy wprowadza dodatkowe kryteria kwalifikacji, zawężające populację docelową, m.in. występowanie objawów choroby pomimo leczenia miastonii, 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, historia interwencji farmakologicznych obejmująca leczenie immunosupresyjne kortykosteroidami doustnymi ≥ 6 miesięcy oraz stosowanie dwóch leków z klasy niesteroidowych leków immunosupresyjnych.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono badań pierwotnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ZILU w porównaniu do EFG lub RAW. Do przeglądu włączono dwa badania wtórne - przeglądy systematyczne (Chen 2023 i Sacca 2023), niezakotwiczoną analizę MAIC wnioskodawcy oraz dwa badania efektywności praktycznej (Di Stefano 2025 i Di Martino 2025).

Skuteczność

Wyniki badań wtórnych

ZILU+SOC vs EFG+SOC

- Wyniki niespójne w zakresie redukcji wyniku w skali MG-ADL: IS różnica na korzyść ZILU (różnica średnich (MD): - 1,51 [-2,56; -0,46]) (Chen 2023) lub brak IS różnic (Sacca 2023).
- Wykazano IS różnicę na korzyść ZILU w zakresie redukcji wyniku w skali MGC (MD: - 2,43 [- 4,46; - 0,39]) oraz brak IS różnic między ZILU i EGF w zakresie redukcji wyniku w skali QMG i skali MG- QoL-15r.

ZILU+SOC vs RAW+SOC

- Wyniki wskazują na brak IS różnic w zakresie redukcji wyniku w skali MG-ADL.
- Wyniki w zakresie redukcji wyniku w skali QMG są niespójne, wskazując na IS różnicę na korzyść ZILU (MD: -0,94 [-1,44; -0,44]) (Chen 2023) lub brak IS różnic (Sacca 2023).
- Wykazano IS różnicę na korzyść ZILU w zakresie redukcji wyniku w skali MG-QoL-15r (MD: - 0,79 [-1,49; -0,1]).

Porównanie pośrednie ZILU vs RAW – niezakotwiczona analiza MAIC

Badania RWE

Nie stwierdzono IS różnic w zakresie redukcji wyników MG-ADL, QMG oraz MGC u chorych leczonych RAW i ZILU. Nie odnotowano IS różnic w stosowaniu kortykosteroidów pomiędzy ramionami badania w 34. tygodniu obserwacji.

Bezpieczeństwo

ZILU vs EFG

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

ZILU vs RAW

Nie wykazano IS różnicy między ZILU a RAW w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych łącznie oraz biegunki.

ZILU vs PLC

- ZILU w dawce 0,1 i 0,3mg/kg (zgodnej z ChPL) zdarzenia niepożądane (AEs) – 80% i 86% vs 80%, AEs związane z leczeniem (trAEs) – 53% i 21% vs 20%; miejscowa reakcja po iniekcji leku (27% i 21% vs 17%).
- IS różnice między ZILU i PLC wykazano jedynie w przypadku częstości występowania biegunek.

CHPL

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą: reakcje w miejscu wstrzyknięcia [zasinienie (13,9%) oraz ból w miejscu wstrzyknięcia (7,0%)] i zakażenia górnych dróg oddechowych [zapalenie nosogardzieli (5,2%), zakażenie górnych dróg oddechowych (3,5%) i zapalenie zatok (3,5%)].

Ograniczenia

Do głównych ograniczeń analizy klinicznej należą: nie uwzględniono rytuksymabu jako komparatora; brak badań bezpośrednio porównujących zilucoplan z efgartigimodem lub rawulizumabem i przedstawienie wyników porównania skuteczności i bezpieczeństwa jedynie na podstawie opublikowanych metaanaliz sieciowych i analizy MAIC; brak badań przeprowadzonych w specyficznie zdefiniowanej populacji chorych spełniających kryteria włączenia do programu lekowego; nie przeprowadzono porównania pośredniego skuteczności ocenianej technologii względem efgartigimodu alfa.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka (RSS),

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania zilucoplanu (ZILU) z efgartigimodem (EFG) i rawulizumabem (RAW) oraz analizę kosztów konsekwencji (CCA). Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ i wspólnej . Przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy to nieuwzględnienie rytuksymabu jako komparatora we wnioskowanym wskazaniu i nieprawidłowo dobrana technika analityczna, wynikająca z nieuzasadnionego założenia o równoważnej skuteczności ZILU vs EFG/RAW.

Obliczenia własne Agencji

#####

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2026 r. poz. 253, z późn. zm.);

Zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Aby różnica pomiędzy kosztem stosowania poszczególnych opakowań ZILU a kosztem stosowania komparatora o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (RAW) była równa zero, konieczne byłoby [REDACTED], w I roku, natomiast w II roku konieczne byłoby [REDACTED].

Obliczenia własne Agencji

#####

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Oszacowano liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na [REDACTED] pacjentolat w I roku oraz [REDACTED] pacjentolat w II roku.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Zilbrysq (zilucoplan) spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o:

- bez uwzględnienia RSS:
 - ok. 5,03 (min. 4,55; maks. 5,51) mln PLN w I roku refundacji;
 - ok. 12,01 (min. 10,83; maks. 13,18) mln PLN w II roku refundacji.
- z uwzględnieniem RSS:
 - [REDACTED] w I roku refundacji;
 - [REDACTED] w II roku refundacji.

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Zilbrysq wariancie z RSS wynosi [REDACTED] w I roku i [REDACTED] w II roku analizy.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest nieuwzględnienie wszystkich leków dostępnych w programie lekowym (rytuksymab) oraz oparcie założeń dotyczących udziałów rynkowych - zarówno w scenariuszu istniejącym, jak i w zakresie przejmowania udziałów przez wnioskowaną technologię - wyłącznie na opinii jednego eksperta, co obniża wiarygodność oszacowań. Pozostałe ograniczenia wskazano w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Obliczenia własne Agencji

przeprowadzono obliczenia własne. Zgodnie z oszacowaniami Agencji, finansowanie ocenianego produktu leczniczego 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.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

-
-
-

Uwagi do programu lekowego

Uwagi przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej.

W zleceniu MZ zawarto dodatkową prośbę o rozważenie klinicznych i ekonomicznych skutków ujednolicenia zapisów programu lekowego B.157 w zakresie kryteriów kwalifikacji do leczenia zilucoplanem z obecnie obowiązującymi kryteriami dla rituksymabu, efgartigimodu i rawulizumabu, tj. „całkowity wynik w skali MG-ADL ≥ 5 , w tym co najmniej 50% punktów uzyskanych z objawów pozaocznych”, zamiast zaproponowanego zapisu: „ ≥ 6 , w tym co najmniej 50% punktów uzyskanych z objawów pozaocznych - dotyczy terapii zilucoplanem”.

Zasadność takiego ujednolicenia potwierdził ankietowany przez Agencję ekspert. Jednakże w opinii Agencji istotne jest, 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 , a w Belgii, Hiszpanii i we Włoszech jednym z warunków refundacji zilucoplanu jest uzyskanie wyniku MG-ADL ≥ 6 . W związku z powyższym Prezes Agencji nie rekomenduje ujednolicenia zapisów programu odnośnie do skali MG-ADL.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono sześć zagranicznych konsensusów ekspertów dotyczących leczenia miastenii, w tym uogólnionej miastenii 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). Z uwagi na brak aktualnych polskich zaleceń, uwzględniono także rozdział z wytycznymi terapeutycznymi dotyczącymi miastennii z Raportu Miastennia 2023.

Wytyczne zgodnie wskazują, że leczeniem objawowym pierwszego rzutu w MG są inhibitory acetylocholinesterazy (głównie pirydostygmina), a przy niewystarczającej kontroli – glikokortykosteroidy. W celu ograniczenia ich długotrwałego stosowania zaleca się wczesne włączenie klasycznych leków immunosupresyjnych, najczęściej azatiopryny. Niektóre wytyczne dopuszczają takie podejście niezależnie od statusu przeciwciał.

Przy utrzymującej się aktywności choroby mimo leczenia standardowego u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką gMG rozważa się dodanie terapii celowanej (add-on), w tym inhibitory FcRn lub dopełniacza C5, np. zilucoplan u dorosłych chorych z przeciwciałami anty-AChR.

Większość konsensusów ekspertów dopuszcza zastosowanie rytuksymabu u pacjentów z gMG, z przeciwciałami anty-AChR (PNS 2026, ABN 2025, HNS 2025, AWMF 2024, Gilhus 2024), zwłaszcza w celu ograniczenia ekspozycji na steroidy lub w przypadku nieskuteczności leczenia standardowego; siła rekomendacji różni się jednak między dokumentami. W wytycznych niemieckich lek ten zajmuje wysoką pozycję terapeutyczną, mimo braku rejestracji w MG.

U pacjentów z gMG i przeciwciałami anty-AChR zaleca się rozważenie tymektomii, najlepiej we wczesnym etapie choroby, jako elementu strategii długoterminowej leczenia (Raport Miastennia 2023, AWMF 2024, ABN 2025, PNS 2026, Gilhus 2024, De Bleecker 2024).

Rekomendacje refundacyjne

Zidentyfikowano 9 dokumentów dotyczących ocen i/lub rekomendacji refundacyjnych zilucoplanu w leczeniu uogólnionej miastennii gravis (gMG):

- jedną rekomendację pozytywną (francuska HAS 2024 - dla ocenianego wskazania);
- trzy rekomendacje pozytywne warunkowe (kanadyjska CDA-AMC 2025, australijska PBAC 2025, niderlandzka ZN 2024);
- cztery rekomendacje negatywne (szkocka SMC 2026, duńska Medicinrådet 2025, brytyjska NICE 2025 – draft, francuska HAS 2024 – dla odmiennego wskazania);
- rekomendację niemiecką (G-BA 2024), mówiącą o braku dowodów naukowych na dodatkową korzyść terapeutyczną zilucoplanu w stosunku do standardowego leczenia tj. eculizumab, efgartigimod alfa, rawulizumab, przy czym przedstawione analizy opierały się na porównaniu z placebo;
- w Walii odstąpiono od oceny ze względu na przeprowadzaną w tym samym czasie ocenę NICE (AWTTC 2023).

W rekomendacjach pozytywnych podkreśla się skuteczność zilucoplanu w poprawie objawów i jakości życia, korzystny krótkoterminowy profil bezpieczeństwa oraz możliwość podskórnego podawania leku w warunkach domowych. W Australii dopuszczono także stosowanie leku w stanach ostrych oraz jako leczenia pomostowego (przejściowego między terapiami) na wczesnym etapie choroby u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego nasileniem objawów, przy założeniu, że terapia ta zastępuje, a nie uzupełnia przewlekłe leczenie IVIg (ang. *Intravenous Immunoglobulin*) lub plazmaferezę.

Mimo pozytywnych ocen, w niektórych krajach wskazuje się na konieczność obniżenia ceny dla osiągnięcia opłacalności. Rekomendacje negatywne wynikają głównie z braku danych porównawczych i długoterminowych, niepewności analiz oraz wysokich kosztów terapii.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Zilbrysq jest finansowany w 9 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych) jako terapia dodana do leczenia standardowego gMG u dorosłych pacjentów z obecnością przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 13.01.2026 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.2202.2025.14.JWI, PLR.4500.2202.2025.15.JWI, PLR.4500.2202.2025.15.JWI), dotyczącego przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Zilbrysq, w ramach programu B.157 „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (ICD-10: G70.0) na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2026 r. poz. 253, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 69/2026.

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 69/2026 z dnia 25 maja 2026 w sprawie oceny leku Zilbrysq (zilucoplanum) w ramach programu lekowego B.157 „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (ICD-10: G.70.0)
2. Wniosek o objęcie refundacją leku Zilbrysq 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