

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

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

– analiza ekonomiczna

Kraków, grudzień 2025 r.
Aktualizacja analizy: maj 2026 r.

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	2
DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY	4
INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE	7
1. ANALIZA EKONOMICZNA	9
1.1. METODYKA	9
1.1.1. Cel analizy	9
1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego	9
1.1.3. Wybór strategii analitycznej	13
1.1.4. Perspektywa	14
1.1.5. Horyzont czasowy	14
1.1.6. Dyskontowanie	14
1.2. MODEL EKONOMICZNY	14
1.2.1. Opis modelu	14
1.2.2. Główne założenia modelu	17
1.2.3. Walidacja modelu	18
1.3. PARAMETRY MODELU	18
1.3.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu	18
1.3.2. Dane dotyczące skuteczności klinicznej	18
1.3.2.1. Wyniki w skali MG-ADL	18
1.3.2.2. Ryzyko wystąpienia zdarzeń klinicznych	19
1.3.3. Przerwanie leczenia rawulizumabem	20
1.3.4. Opieka po wystąpieniu zdarzeń klinicznych	21
1.3.5. Śmiertelność	23
1.3.6. Zdarzenia niepożądane	23
1.3.7. Użyteczności	24
1.4. KOSZTY	27
1.4.1. Dawkowanie rawulizumabu	27
1.4.2. Koszt rawulizumabu	28
1.4.3. Koszty podania/wydania leku w ramach programu lekowego	29
1.4.4. Koszt kwalifikacji, diagnostyki i monitorowania programu lekowego	30
1.4.5. Koszty terapii standardowej	31
1.4.6. Koszty monitorowania pacjentów stosujących SoC	32
1.4.7. Koszty leczenia zdarzeń klinicznych	33
1.4.7.1. Koszt hospitalizacji	33
1.4.7.2. Koszt hospitalizacji w OAiT	34
1.4.7.3. Koszt wizyty ambulatoryjnej w związku ze zdarzeniami klinicznymi	34
1.4.7.4. Koszt PE	35
1.4.7.5. Koszt IVIG	35
1.4.7.6. Łączne koszty leczenia zdarzeń klinicznych	36
1.4.8. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	37
1.4.9. Koszty społeczne	37
1.5. ZESTAWIENIE PARAMETRÓW MODELU	39
1.5.1. Parametry testowane w deterministycznej analizie wrażliwości	39
1.5.2. Parametry testowane w probabilistycznej analizie wrażliwości	41
1.6. ANALIZA PROGOWA	42
1.7. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ	43

1.7.1. Zestawienie kosztów i konsekwencji.....	43
1.7.1.1. Wariant z RSS	44
1.7.1.2. Wariant bez RSS.....	45
1.7.2. Analiza podstawowa.....	46
1.7.3. Deterministyczna analiza wrażliwości	46
1.7.4. Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	53
1.7.4.1. Wariant z RSS	53
1.7.4.2. Wariant bez RSS.....	54
1.8. OGRANICZENIA	56
1.9. DYSKUSJA I WNIOSKI KOŃCOWE	56
2. ZAŁĄCZNIKI	62
2.1. ŚWIADCZENIA ZWIĄZANE Z KWALIFIKACJĄ I MONITOROWANIEM DO PROGRAMU LEKOWEGO	62
2.1.1. Badania wykonywane w ramach porady ambulatoryjnej.....	62
2.1.2. Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych	62
2.1.3. Wyceny punktowe	62
2.2. MASA CIAŁA PACJENTÓW Z MIASTENIĄ W POLSCE	63
2.3. KOSZTY LEKÓW STOSOWANYCH W RAMACH TERAPII STANDARDOWEJ	65
2.4. KOSZTY IMMUNOGLOBULIN STOSOWANYCH DOŻYLNIE	67
2.5. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY ANALIZ EKONOMICZNYCH	68
2.5.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych.....	69
2.5.2. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych.....	69
2.5.3. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu	70
2.6. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY UŻYTECZNOŚCI	71
2.6.1. Strategie wyszukiwania użyteczności.....	71
2.6.2. Diagram wyszukiwania użyteczności.....	72
2.6.3. Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu.....	72
2.7. ANALIZA PRAKTYKI DECYZYJNEJ – LEKI SIEROCE.....	75
3. PIŚMIENNICTWO.....	82
4. SPIS TABEL	87
5. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW	89

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

ZLECENIODAWCA	AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.	ul. Postępu 14, 02-676 Warszawa ☎ +48 22 2457300 www.astrazeneca.pl
WYKONAWCA	Instytut Arcana a Certara Company	ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków ☎ +48 12 263 60 38 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	Grudzień 2025 r.	
DATA AKTUALIZACJI ANALIZY	Maj 2026 r. (w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie DOWM.4131.5.2026.2.KGr)	

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWYWANIE ANALIZY*

	▪ Oszacowanie kosztów ▪ Wykonanie i walidacja obliczeń w modelu ▪ Opracowanie dokumentu ▪ Aktualizacja analizy (2026 r.)
	▪ Oszacowanie kosztów ▪ Wykonanie i walidacja obliczeń w modelu ▪ Opracowanie dokumentu ▪ Nadzór merytoryczny ▪ Aktualizacja analizy (2026 r.)
	▪ Przegląd analiz ekonomicznych ▪ Nadzór merytoryczny
	▪ Współtworzenie koncepcji merytorycznej ▪ Nadzór merytoryczny

* W analizie skorzystano z opracowania HTA dla produktu leczniczego Ultomiris® w gMG ocenianego przez AOTMiT w 2024 roku [5].

KONFLIKT INTERESÓW

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

INDEKS SKRÓTÓW

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

PLN	Polski złoty (zł)
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality-Adjusted Life Year</i>)
r.	Rok
RCT	Badanie z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RSS	Instrument podziału ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SMPT	System monitorowania programów lekowych
SoC	Terapia standardowa (ang. <i>standard of care</i>)
tys.	Tysiąc
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WTP	Sklonność (gotowość) do płacenia (ang. <i>willingness to pay</i>)
ww. / w/w	Wyżej wymienione/wyżej wymienionych

STRESZCZENIE

Cel analizy

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

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o. w grudniu 2025 r. Aktualizację analizy przeprowadzono w maju 2026 roku. Stanowi ona odpowiedź na prośbę zawartą w piśmie Ministerstwa Zdrowia DOWM.4131.5.2026.2.KGr (minimalne wymagania), dotyczącą aktualizacji względem aktualnego na dzień uzupełnienia wymagań minimalnych Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego w momencie składania uzupełnień, a także aktualizację analiz w oparciu o najnowsze sprawozdania Narodowego Funduszu Zdrowia.

Metodyka i założenia

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci (≥ 18 lat) z rozpoznaną uogólnioną miastenią klasy II-IV wg MGFA, seropozytywną na podstawie dodatniego wyniku testu na obecność przeciwciał przeciw receptorowi acetylocholino (AChR-Ab+) z wynikiem MG-ADL ≥ 5 punktów,

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

Komparatorem dla produktu leczniczego Ultomiris® jest terapia standardowa, obejmująca stosowanie inhibitorów acetylocholinesterazy (bromek pirydostygminy), glikokortykosteroidów (prednizon, prednizolon), niesteroidowych leków immunosupresyjnych (azatiopryna, metotreksat, cyklosporyna, cyklofosfamid, rytuksymab) oraz leków ratunkowych, takich jak dożylna immunoglobulina lub wymiana osocza (plazmafereza).

Ocenę opłacalności stosowania produktu leczniczego Ultomiris® przeprowadzono w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA) z wykorzystaniem globalnego modelu o strukturze Markowa, zaadaptowanego do warunków polskich. Model uwzględniał stany zdrowia oparte na wynikach w skali MG-ADL, odzwierciedlające przebieg choroby oraz skuteczność leczenia w dożywotnim horyzoncie czasowym, z 3-miesięcznymi cyklami, w których pacjenci mogli doświadczać zdarzeń klinicznych, takich jak zaostrzenia choroby lub przełom miasteniczny, wpływających na ryzyko zgonu oraz jakość życia.

Dane kliniczne dotyczące skuteczności (zmiana łącznej punktacji w skali MG-ADL), bezpieczeństwa oraz czasu trwania terapii rawulizumabem pochodziły z wieloośrodkowego, prospektywnego, randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania fazy III CHAMPION MG (NCT03920293). Do oszacowania długości życia zastosowano tablice trwania życia dla populacji polskiej, z uwzględnieniem zwiększonego ryzyka zgonu u pacjentów z gMG.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, finansującego świadczenia zdrowotne w ramach programu lekowego (Narodowy Fundusz Zdrowia), co oznacza, że koszty leczenia (substancje czynne, wizyty kontrolne, monitorowanie i diagnostyka) ponoszone są przez płatnika bez współpłacenia pacjentów. W analizie wrażliwości uwzględniono także wariant z perspektywą wspólną, obejmującą częściowe współpłacenie pacjentów za leki stosowane w ramach SoC, a także wariant z uwzględnieniem perspektywy społecznej

W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztów: bezpośrednie medyczne (koszty leków – rawulizumabu oraz leków i procedur stosowanych w ramach SoC, koszty podania leków, kwalifikacji, diagnostyki i monitorowania terapii oraz leczenia zdarzeń klinicznych i zdarzeń niepożądanych) oraz – tylko w ramach analizy wrażliwości – koszty pośrednie, obejmujące

utracą produktywność pacjentów i opiekunów. Założono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. W analizie progowej wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjęto na poziomie 244 821 PLN/QALY.

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [73] oraz zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [2].

Wyniki analizy

Terapia z zastosowaniem rawulizumabu dodanego do terapii standardowej pozwala na uzyskanie [REDACTED]

Łączne koszty leczenia w horyzoncie dożywotnim wynoszą [REDACTED]

Wnioski końcowe

Miastenia to choroba o zróżnicowanym nasileniu objawów, od łagodnych do ciężkich, z okresami zaostrzeń i groźnych przełomów miastenicznych, które mogą prowadzić do niewydolności oddechowej i zagrażać życiu pacjentów. Pomimo stosunkowo niewielkiej liczby chorych, miastenia generuje znaczące obciążenie dla systemu opieki zdrowotnej, głównie ze względu na konieczność długotrwałego leczenia immunosupresyjnego, długich hospitalizacji oraz stosowania kosztownych terapii ratunkowych, takich jak dożylna immunoglobulina i plazmafereza [23].

Analiza ekonomiczna wykazała, że refundacja produktu leczniczego Ultomiris® (rawulizumab) wiązałaby się z istotną, długotrwałą poprawą wyników zdrowotnych pacjentów z uogólnioną miastenią, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholino (AChR) [REDACTED]

[REDACTED] jednak należy podkreślić, że system oceny technologii medycznych nie uwzględnia specyfiki chorób rzadkich, a zgodnie z przyjętym w 2021 roku Planem dla Chorób Rzadkich, efektywność kosztowa leków sierocych, takich jak rawulizumab, powinna być oceniana z uwzględnieniem wyższego progu opłacalności adekwatnego do specyfiki tych terapii i potrzeb pacjentów [20, 23].

1. ANALIZA EKONOMICZNA

1.1. Metodyka

1.1.1. Cel analizy

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

Aktualnie rawulizumab jest refundowany w ramach programu lekowego B.157 „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G70.0)”, w którym kryteria kwalifikacji dopuszczają zastosowanie go w leczeniu dorosłych pacjentów z gMG klasy II-IV wg kryteriów MGFA (*Myasthenia Gravis Foundation of America*), dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR) oraz wynikiem w skali MG-ADL ≥ 5 pkt, u których objawy utrzymują się pomimo wcześniejszego leczenia immunosupresyjnego i terapii ratunkowej.

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

- Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [73] (zwanym dalej *Wymaganiami minimalnymi*);
- Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych [2] (zwanymi dalej *Wytycznymi AOTMiT*).

1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Analiza ekonomiczna poprzedzona została analizą problemu decyzyjnego (APD) oraz analizą efektywności klinicznej (AKL) [38, 37]. Problem decyzyjny zdefiniowano poprzez schemat PICO, przedstawiając cztery kluczowe zagadnienia determinujące metodykę przeprowadzenia niniejszej analizy: populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), technologie opcjonalne (ang. *comparators*), efekty zdrowotne (ang. *outcomes*).

Populacja (P)

Obecnie terapia rawulizumabem jest finansowana ze środków płatnika publicznego w ramach programu lekowego B.157 „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0)” u dorosłych pacjentów (wiek 18 lat i powyżej) z rozpoznaną gMG klasy II-IV wg MGFA, seropozytywną na podstawie dodatniego wyniku testu na obecność AChR z MG-ADL ≥ 5 pkt, u których objawy utrzymują się pomimo wcześniejszego leczenia immunosupresyjnego (kortykosteroidami doustnymi oraz dwóch leków z klasy niesteroidowych leków immunosupresyjnych) lub zastosowania terapii ratunkowej z uwagi na ciężkie zaostrzenie lub przełom miasteniczny [51].



Tabela 1. Populacja docelowa – kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego

Kryteria kwalifikacji	Wnioskowany program lekowy B.157: „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0)” [70]
Kryteria włączenia	

Kryteria kwalifikacji	Wnioskowany program lekowy B.157: „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0)” [70]
Kryteria wyłączenia	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowy opis populacji docelowej i wnioskowanego wskazania został zaprezentowany w APD Ultomiris® [38]. Należy zaznaczyć, że populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym jest zgodna z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania produktu leczniczego Ultomiris® [23].

Interwencja (I)

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

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) lek należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA43. Rawulizumab jest przeciwciałem monoklonalnym IgG2/4K, które w sposób swoisty wiąże się z białkiem C5 dopełniacza, hamując w ten sposób jego rozkład na składniki C5a (prozapalna anafilatoksyna) i C5b (podjednostka inicjująca powstanie kompleksu atakującego błonę [ang. *membrane attack complex*, MAC lub C5b-9]) i zapobiegając wytwarzaniu C5b-9. Rawulizumab nie wpływa na wcześniejsze etapy aktywacji dopełniacza, które mają zasadnicze znaczenie dla opsonizacji drobnoustrojów i usuwania kompleksów immunologicznych [23].

Szczegółowy opis interwencji znajduje się w APD Ultomiris® [38].

Produkt leczniczy Ultomiris® jest aktualnie refundowany ze środków płatnika publicznego w ramach programu lekowego B.157 „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0)” u dorosłych pacjentów (wiek 18 lat i powyżej) z rozpoznaną gMG klasy II-IV wg MGFA, seropozytywną na podstawie dodatniego wyniku testu na obecność AChR z MG-ADL ≥ 5 pkt, u których objawy utrzymują się pomimo wcześniejszego leczenia immunosupresyjnego (kortykosteroidami doustnymi oraz dwóch leków z klasy niesteroidowych leków immunosupresyjnych) oraz zastosowania terapii ratunkowej z uwagi na ciężkie zaostrenie lub przełom miasteniczny [51].

Komparator (C)

Komparatorem dla produktu leczniczego Ultomiris® jest zastosowanie terapii standardowej (ang. *standard of care*, SoC), która w warunkach polskich obejmuje stosowanie leków i procedur powszechnie akceptowanych w leczeniu uogólnionej miastonii.

Terapia standardowa obejmuje:

- inhibitory acetylocholinesterazy (bromek pirydostygminy),
- glikokortykosteroidy (prednizon, prednizolon),
- niesteroidowe terapie immunosupresyjne (np. azatiopryna, takrolimus, cyklofosfamid, cyklosporyna, metotreksat, mykofenolan mofetylu lub rytuksymab),
- a także w przypadku pogorszenia stanu zdrowia – leki ratunkowe, takie jak dożylna immunoglobulina (IVIg) oraz wymiana osocza (plazmafereza).

W niniejszej analizie z grupy komparatorów wyłączono efgartigimod alfa, który jest aktualnie refundowany w programie lekowym B.157 w tej samej populacji pacjentów co rawulizumab. Porównanie tych technologii zostało przygotowane w ramach oceny poprzedniego wniosku refundacyjnego w 2024 roku jako uzupełnienie do „minimalnych wymagań” [5].

Opisane powyżej podejście jest zgodne z wytycznymi AOTMiT, które określają, że komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być przede wszystkim istniejąca praktyka kliniczna, czyli taki sposób postępowania

terapeutycznego lub diagnostycznego, który w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię [2].

Szczegółowy opis procesu wyboru komparatora znajduje się w APD Ultomiris® [38].

Efekty Zdrowotne (O)

W analizie ekonomicznej wykorzystano wyniki badania klinicznego CHAMPION MG [86], zidentyfikowanego w ramach AKL Ultomiris® [37]. Badanie to porównuje zastosowanie rawulizumabu z terapią standardową w ocenianej populacji pacjentów z gMG. Charakterystyka pacjentów w badaniu CHAMPION MG (m.in. 74% z MGFA ≥ IIb, 97% leczonych ≥ 1 lekiem immunomodulującym, w tym IST, plazmaferezami lub IVIg) wskazuje, że zdecydowana większość spełnia kryteria wysokiej aktywności choroby określone w proponowanym programie lekowym. Wobec tego populacja ITT z badania CHAMPION MG jest zgodna z populacją docelową określoną we wniosku i stanowi jej najlepsze przybliżenie. Szczegółowe porównanie charakterystyki pacjentów w badaniu CHAMPION MG oraz wnioskowanych kryteriów kwalifikacji do leczenia zamieszczono w AKL Ultomiris® [37].

W modelu ekonomicznym uwzględniono zarówno wyniki dotyczące skuteczności leczenia, wyrażone w postaci zmiany łącznej punktacji w skali MG-ADL, która określa przebieg i nasilenie objawów miastonii, jak również dane dotyczące bezpieczeństwa (częstość występowania zdarzeń niepożądanych).

Jako miary efektów zdrowotnych przyjęto:

- zyskane lata życia (ang. *life years*, LY),
- lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*, QALY).

1.1.3. Wybór strategii analitycznej

W ramach AKL Ultomiris® [37] zidentyfikowano badanie CHAMPION MG, które porównuje leczenie rawulizumabem z terapią standardową w ocenianej populacji pacjentów z gMG. Jednym z kluczowych punktów końcowych badania była zmiana łącznej punktacji w skali MG-ADL, służącej do oceny wpływu choroby na codzienne funkcjonowanie pacjenta. Wyniki w tej skali mieszczą się w przedziale od 0 (brak objawów) do 24 punktów (najbardziej nasilone objawy). W badaniu CHAMPION MG wykazano istotną statystycznie poprawę w zakresie MG-ADL u pacjentów leczonych rawulizumabem, co potwierdza jego większą skuteczność względem terapii standardowej.

Wobec tego, zgodnie z wytycznymi HTA [2], wybrano technikę analityczną analizy użyteczności kosztów (ang. *cost-utility analysis*, CUA), która pozwala na uwzględnienie zarówno efektów zdrowotnych, jak i kosztów terapii.

Do przeprowadzenia analizy wykorzystano globalny model ekonomiczny udostępniony przez Wnioskodawcę, który został zaadaptowany do polskiej praktyki klinicznej oraz lokalnych warunków ekonomicznych. Należy podkreślić, że model ten był już wcześniej przedstawiony AOTMiT w ramach oceny poprzedniego wniosku refundacyjnego dla rawulizumabu w 2024 roku [5].

Wynikiem CUA jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*, ICUR), obliczany według wzoru:

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

Ponadto wyznaczono cenę progową, rozumianą jako cenę zbytu netto ocenianej technologii, przy której ICUR jest równy wysokości progu opłacalności. Aktualny próg opłacalności wynosi 244 851 PLN/QALY [3].

Wpływ kluczowych parametrów na wyniki oceniono za pomocą:

- deterministycznej analizy wrażliwości (ang. *deterministic sensitivity analysis*, DSA) – poprzez przypisanie alternatywnych wartości parametrom modelu i obliczenie ICUR dla każdej zmiany, co pozwala ocenić stabilność wyników;
- probabilistycznej analizy wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA) – poprzez przypisanie rozkładów prawdopodobieństwa parametrom i przeprowadzenie 1000 symulacji, przy czym w każdej symulacji losowano wartość każdego parametru, dla którego zdefiniowano rozkład prawdopodobieństwa.

1.1.4. Perspektywa

Produkt leczniczy Ultomiris® jest refundowany w ramach programu lekowego, w którym nie występuje współpłacenie ze strony pacjentów – wszystkie koszty terapii, podania leków oraz monitorowania pokrywa płatnik publiczny, którym jest Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). W przypadku terapii standardowej pacjenci ponoszą niewielką część kosztów (zarówno w ramieniu interwencji, jak i komparatora), jednak ich udział jest marginalny w porównaniu z kosztami refundowanymi przez NFZ.

W związku z tym w analizie podstawowej przyjęto perspektywę płatnika publicznego (NFZ), zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych* [73]. W analizie wrażliwości uwzględniono perspektywę wspólną, obejmującą koszty ponoszone zarówno przez NFZ, jak i pacjentów.

1.1.5. Horyzont czasowy

W niniejszej analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy, który jest tożsamy dla interwencji i komparatora oraz dla kosztów i wyników zdrowotnych. Zastosowanie horyzontu dożywotniego jest uzasadnione charakterem choroby – miastenia jest schorzeniem przewlekłym, wymagającym długotrwałego leczenia. W związku z tym zasadne jest modelowanie efektów klinicznych i kosztów terapii w perspektywie całego życia pacjentów.

Powyższe założenie jest zgodne z *Wymaganiami minimalnymi* [73] oraz z *Wytycznymi AOTMiT* [2].

1.1.6. Dyskontowanie

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

Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z *Wymaganiami minimalnymi* [73] oraz z *Wytycznymi AOTMiT* [2].

1.2. Model ekonomiczny

1.2.1. Opis modelu

Ocenę opłacalności stosowania produktu leczniczego Ultomiris® (rawulizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią, u których występują przeciwciała przeciw AChR, wykonano w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA). W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano model globalny udostępniony przez Wnioskodawcę. Model ten był już wcześniej przedstawiony AOTMiT w ramach oceny poprzedniego wniosku refundacyjnego dla rawulizumabu w 2024 roku [5].

Miastenia jest jedną z najczęściej występujących w populacji chorób rzadkich. To nabyta choroba złącza nerwowo-mięśniowego, spowodowana obecnością patogennych przeciwciał. U ponad 85% chorych stwierdza się obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (seropozytywna MG), a u około 10–15% pozostałych

przeciwciała przeciwko swoistej dla mięśni kinazie tyrozyny (MuSK-MG). Choroba może zaczynać się w dowolnym wieku – od wczesnego dzieciństwa po późną starość. Dla większości chorych jest chorobą przewlekłą, wymagającą leczenia przez całe życie [25].

Miastenia to choroba odznaczająca się dużym zróżnicowaniem nasilenia objawów i ich umiejscowienia – od izolowanych objawów ocznych, poprzez uogólniony niedowład mięśni opuszkowych z zaburzeniami mowy i połykania, osłabienie mięśni kończyn górnych i dolnych, aż do niewydolności oddechowej. Choroba przebiega zmiennie, z okresami zaostrzeń, a nawet groźnych dla życia przełomów miastenicznych. Przełom miasteniczny definiowany jest jako ciężkie i gwałtowne pogorszenie opuszkowe lub mięśniowe, spowodowane osłabieniem mięśni w przebiegu miastении, prowadzące do niewydolności oddechowej, wymagającej zastosowania nieinwazyjnej lub inwazyjnej wentylacji mechanicznej [25].

Mimo relatywnie niedużej liczby chorych, obciążenie systemu opieki zdrowotnej spowodowane miastenią jest znaczące, w szczególności ze względu na potrzebę prowadzenia leczenia immunosupresyjnego, leczenia prowadzonego w warunkach szpitalnych, a także występowanie ciężkich zaostrzeń choroby oraz ryzyko śmierci w razie wystąpienia przełomu miastenicznego (określanych razem jako „zdarzenia kliniczne”). U pacjentów w przebiegu ww. zdarzeń klinicznych stosowane są kosztowne i deficytowe immunoglobuliny dożylnie (IVIG) lub plazmaferezy (PE). Średnia długość hospitalizacji pacjentów z miastenią jest dłuższa niż w przypadku hospitalizacji z innych przyczyn [25].

Aktualnie w badaniach RCT dla nowych terapii biologicznych stosowanych w leczeniu uogólnionej miastении stosuje się ocenę za pomocą skali MG-ADL dot. czynności dnia codziennego w miastении [38]. Całkowity zakres punktacji MG-ADL wynosi 0-24, przy czym wyższe wyniki wskazują na większą ciężkość choroby. Spadek (redukcja) w stosunku do wyniku wyjściowego wskazuje na poprawę. Szybka poprawa w zakresie MG-ADL odzwierciedla zdolność do szybkiego odzyskania sprawności w rutynowych czynnościach. Zgodnie z proponowanym programem lekowym leczenie rawulizumabem powinno być stosowane tak długo, jak osiągnięta jest korzyść kliniczna zdefiniowana jako co najmniej 2-punktowa redukcja całkowitego wyniku w skali MG-ADL w porównaniu z punktem początkowym, oceniana co 4 miesiące w pierwszym roku leczenia, a następnie co 6 miesięcy, oraz gdy nie wystąpią pozostałe kryteria wyłączenia [70].

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

W modelu wyróżniono trzy główne stany zdrowotne:

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

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

Średnia długość życia pacjentów z miastenią nie jest niższa niż w populacji ogólnej, jednak ryzyko zgonu zwiększa się u chorych w przełomie miastenicznym [25] – w związku z tym w modelu uwzględniono śmiertelność w populacji ogólnej (w zależności od wieku i płci pacjenta), oraz zwiększenie ryzyka w cyklach, w których występuje przełom miasteniczny.

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

- po dwóch pierwszych cyklach modelu (po pierwszej ocenie skuteczności leczenia po 6 miesiącach) – w przypadku, gdy poprawa wyniku MG-ADL wynikająca z leczenia rawulizumabem była mniejsza niż 2

punkty.

- w kolejnych cyklach modelu u pacjentów, którzy początkowo uzyskali odpowiedź na leczenie – przyjęto, że 16,8% modelowanych chorych leczonych rawulizumabem przerywa terapię, w oparciu o dane płynące z retrospektywnej analizy pacjentów korzystających z ekulizumabu w Stanach Zjednoczonych (dane uzyskane od Wnioskodawcy).

Początkowa dystrybucja wyników MG-ADL u pacjentów stosujących rawulizumab lub SoC oparta jest na charakterystyce pacjentów włączonych do badania CHAMPION MG [86]. Następnie w ciągu pierwszych 6 miesięcy (dwa cykle modelu) zmiany w poziomach MG-ADL opierają się na wynikach z badania CHAMPION MG [86]. Założono, że u pacjentów stosujących rawulizumab wyniki MG-ADL w kolejnych cyklach pozostaną na stałym poziomie (co jest zgodne z długoterminowymi danymi z badania CHAMPION MG [86]), natomiast dla pacjentów stosujących SoC, z uwagi na brak danych empirycznych opisujących trajektorię MG-ADL, przyjęto roczny wzrost MG-ADL o 0,5 punktu, aż do maksymalnego poziomu wynoszącego 21 punktów. W przypadku pacjentów przechodzących na SoC po przerwaniu stosowania rawulizumabu, założono, że stopniowy roczny wzrost MG-ADL o 0,5 punktu rozpocznie się po roku od przejścia na SoC (tj. po 4 cyklach). W ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym wynik MG-ADL powraca do początkowej wartości bazowej wraz z upływem czasu (od natychmiastowego powrotu do wartości bazowej w kolejnym cyklu, do stopniowego, liniowego powrotu w ciągu roku, tj. 4 następnych cykli).

Struktura modelu została przedstawiona na rysunku poniżej.

Rysunek 1. Struktura modelu ekonomicznego



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

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

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

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



Użyteczności zależne są od wieku pacjentów i od ich stanu zdrowotnego (tj. wyniku MG-ADL oraz wystąpienia zdarzeń klinicznych – zaostrzenia choroby lub przełomu miastenicznego – bądź zdarzeń niepożądanych),

natomiast koszty zależą od tego, czy pacjent stosuje rawulizumab czy wyłącznie SoC. Uwzględniono także koszty utraconej produktywności opiekunów osób chorych na miastenię w przypadku wystąpienia u nich zdarzeń klinicznych.

1.2.2. Główne założenia modelu

Poniżej podsumowano podstawowe założenia przyjęte w modelu ekonomicznym:

- Niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono poprzez adaptację modelu globalnego udostępnionego przez Wnioskodawcę do warunków polskich. Adaptacja ta uwzględniała wprowadzenie danych kosztowych oraz danych dotyczących zużycia zasobów odzwierciedlających polskie realia, a także użyteczności i śmiertelności w populacji ogólnej.
- Dane kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych terapii zaczerpnięto z badania CHAMPION MG [86], a głównym punktem końcowym była zmiana wyniku w skali MG-ADL, która odzwierciedla przebieg i nasilenie choroby.
- Model posiada strukturę Markowa ze stanami zdrowotnymi odpowiadającymi stosowanej terapii (rawulizumab lub wyłącznie SoC) i aktualnemu wynikowi MG-ADL oraz stanem absorbującym (zgon). Długość cyklu modelu wynosi 3 miesiące. Przyjęto dożywotni horyzont czasowy.
- Pacjenci w modelu mogą doświadczać zdarzeń klinicznych – zaostrzeń choroby lub przełomu miastenicznego, zdarzeń niepożądanych lub zgonu. Ryzyko zgonu zostało wyznaczone w oparciu o współczynniki śmiertelności w populacji ogólnej z *Tablic trwania życia GUS* [33] i uwzględnia zwiększenie ryzyka zgonu w cyklach, w których pacjenci doświadczają przełomu miastenicznego.

- Zmiana wyników MG-ADL u chorych w obu ramionach po 6 miesiącach została określona na podstawie wyników z badania CHAMPION MG [86]. W kolejnych cyklach przyjęto, że dla pacjentów stosujących rawulizumab wyniki MG-ADL pozostaną na stałym poziomie, zaś dla pacjentów korzystających z SoC będą ulegały one stopniowemu rocznemu wzrostowi o 0,5 pkt. W przypadku dyskontynuacji rawulizumabu, stopniowy wzrost MG-ADL rozpoczyna się po roku od przerywania leczenia z zastosowaniem tego leku.
- Użyteczności w modelu zależą od aktualnego wyniku MG-ADL, określającego nasilenie objawów miastonii. Uwzględniono także spadki użyteczności dla chorych i ich opiekunów w przypadku wystąpienia zdarzeń klinicznych (zaostrzenia choroby lub przełomu miastenicznego).
- W modelu uwzględniono następujące rodzaje kosztów: koszty wnioskowanej technologii (rawulizumab, produkt leczniczy Ultomiris®); koszty podania leku w ramach programu lekowego; koszty kwalifikacji, diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego; koszty terapii standardowej; koszty monitorowania pacjentów stosujących terapię standardową; koszty terapii ratunkowej (stosowanej w razie wystąpienia zaostrzenia choroby lub przełomu miastenicznego); koszty leczenia zdarzeń niepożądanych; koszty utraconej produktywności.

1.2.3. Walidacja modelu

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

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

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

1.3. Parametry modelu

1.3.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu

Charakterystykę wyjściową populacji w modelu przedstawiają poniższe tabele.

Tabela 2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Parametr	Wartość parametru	Źródło
Wiek początkowy pacjentów	55,5 lat	Badanie CHAMPION MG [86]
Odsetek kobiet	51,1%	
Średnia ocena w skali MG-ADL	9,07	
Długość trwania choroby	9,96 lat	
Odsetek chorych przez co najmniej 2 lata	80,46%	

Tabela 3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów – waga

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

1.3.2. Dane dotyczące skuteczności klinicznej

1.3.2.1. Wyniki w skali MG-ADL

Wyniki w skali MG-ADL pozwalają na ocenę wpływu miastonii na codzienne funkcjonowanie pacjentów z miastenią uogólnioną. Im niższy całkowity wynik MG-ADL, tym lepszy stan zdrowia chorego. Dane na temat wartości bazowej, przedstawionej w Tabeli 2, jak również zmiany wyników w zależności od stosowanego leczenia, zaczerpnięto z badania CHAMPION MG [86].

Tabela 4. Odsetki pacjentów według kategorii wyników MG-ADL [86]

Kategoria redukcji wyniku w skali MG-ADL	Rawulizumab + SoC	SoC
< 2 pkt	36,1%	47,0%
≥ 2 pkt	63,9%	53,0%

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

Stany zdrowia w modelu są charakteryzowane przez kategorie odpowiedzi na leczenie, zdefiniowane jako zmiana wyniku w skali MG-ADL o określoną liczbę punktów (patrz Tabela 4). W celu oszacowania wartości użyteczności dla ww. stanów, konieczne było określenie średniej zmiany MG-ADL w poszczególnych kategoriach. Dla kategorii „<2”, obejmującej redukcję o 1 pkt, brak zmiany lub wzrost MG-ADL, przyjęto średnie zmiany wynoszące -0,03 pkt dla rawulizumabu i -0,26 pkt dla SoC [86]. Natomiast dla pozostałych kategorii założono całkowitoliczbową redukcję, odpowiednią dla danego przedziału (informacje w tabeli poniżej).

Tabela 5. Średnie zmiany wyników MG-ADL w poszczególnych kategoriach

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

Zgodnie z charakterem dostępnych długoterminowych danych dla rawulizumabu założono, iż wyniki MG-ADL uzyskane w trakcie pierwszych sześciu miesięcy terapii zostaną utrzymane na stałym poziomie [37, 85]. Natomiast z uwagi na brak długoterminowych danych empirycznych dotyczących trajektorii MG-ADL w przypadku terapii standardowej, przyjęto dla tych pacjentów stopniowy roczny wzrost MG-ADL o 0,5 pkt, do osiągnięcia maksymalnego wyniku wynoszącego 21 pkt. Dla pacjentów, którzy przerwali stosowanie rawulizumabu, zwiększanie się poziomu MG-ADL rozpoczyna się po roku od dyskontynuacji leczenia.

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

1.3.2.2. Ryzyko wystąpienia zdarzeń klinicznych

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

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

Wyniki regresji Poissona dla zdarzeń klinicznych w przypadku bazowym dla leczenia rawulizumabem z wykorzystaniem 60-tygodniowych danych z badania CHAMPION MG przedstawiono w Tabeli 6. Wartość początkowa [] jest logarytmem naturalnym przewidywanej liczby zdarzeń wśród pacjentów objętych terapią standardową. Wykładnik ten oznacza, że wśród pacjentów otrzymujących terapię standardową występuje 0,53 przewidywanych zdarzeń klinicznych. Wartość współczynnika dla rawulizumabu [] stanowi logarytm naturalny zmiany przewidywanej liczby zdarzeń związanych ze stosowaniem tego leku.

W przypadku tych pacjentów przewidywana liczba zdarzeń jest równa $\text{Exp}(-0,6422 - 0,10436)$, czyli 0,19 zdarzeń klinicznych.

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

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

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

Tabela 6. Wyniki regresji Poissona dla symulacji częstości występowania zdarzeń klinicznych w zależności od MG-ADL na podstawie badania CHAMPION MG (dane z 60 tygodni)

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

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

Tabela 7. Częstość występowania zaostrzeń choroby i przełomów miastenicznych spośród wszystkich raportowanych w badaniu CHAMPION MG zdarzeń klinicznych [86]

Źródło danych	Liczba zdarzeń klinicznych	Zaostrzenia choroby	Przełomy miasteniczne
Badanie CHAMPION MG [86] (dane z 60 tygodni)	51	47 (92,2%)	4 (8,5%)

1.3.3. Przerwanie leczenia rawulizumabem

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

1.3.4. Opieka po wystąpieniu zdarzeń klinicznych

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

Przełom miasteniczny to stan zagrożenia życia definiowany jako gwałtowne pogorszenie opuszkowe lub oddechowe spowodowane osłabieniem mięśni w przebiegu miastении, związanym z ciężkim zaostrzeniem objawów choroby, wymagające zastosowania nieinwazyjnej lub inwazyjnej wentylacji wspomaganiej. Przełom miasteniczny jest stanem bezpośredniego zagrożenia życia. Z kolei część spośród poważnych zaostrzeń choroby, z wyraźną dynamiką pogorszenia, określana jest jako stan zagrażającego przełomu miastenicznego. Chorzy wymagający wspomaganie wentylacji oddechowej są hospitalizowani na oddziałach intensywnej terapii [25].

W celu oszacowania odsetków pacjentów wymagających poszczególnych rodzajów hospitalizacji posłużono się polskimi danymi przedstawionymi w publikacji *Sobieszczuk 2022* [79].

Przebieg zaostrzeń rozpatrywanych w modelu może być łagodny do ciężkiego. Przeważnie poważne zaostrzenie w miastении definiuje się jako wymagające hospitalizacji z rozpoznaniem głównym miastении lub zastosowania terapii ratunkowej [82, 1]. Założono więc, że pogorszenie objawów wiąże się z hospitalizacją wówczas, gdy zaostrzenie jest poważne, natomiast w pozostałych przypadkach – związane jest z wizytą ambulatoryjną, podczas której lekarz kontroluje stan zdrowia pacjenta i przekazuje dalsze zalecenia terapeutyczne.

W Polsce w 2018 roku było 9012 pacjentów z miastenią, a łącznie 13,7% spośród nich było hospitalizowanych z określonym głównym rozpoznaniem miastении, co w przeliczeniu daje ok. 1235 osób ($=13,7\% \cdot 9012$). Liczba ta uwzględnia zarówno hospitalizacje z powodu zaostrzeń jak i przełomów miastenicznych; w 2018 roku 189 pacjentów doświadczyło przełomu miastenicznego (2,10% spośród wszystkich chorych z miastenią), co oznacza, że 1046 ($=1235-189$) osób było hospitalizowanych z powodu innego niż przełom miasteniczny (tj. ze względu na poważne zaostrzenie choroby; 11,60% spośród wszystkich chorych) [79].

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

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

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

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

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

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

Podsumowanie założeń na temat rodzaju opieki oraz danych na temat czasu jej trwania (pochodzące również z publikacji *Sobieszczuk 2022* [79]) w przypadku poszczególnych zdarzeń klinicznych zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 8. Opieka nad pacjentami doświadczającymi zdarzeń klinicznych – zaostrzeń choroby lub przełomów miastenicznych

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

Ponadto dla wszystkich hospitalizowanych pacjentów (tj. 11,60% po zaostrzeniu choroby i 100,00% po przełomie miastenicznym) uwzględniono dodatkową wizytę kontrolną po hospitalizacji, obejmującą takie badania jak morfologia, aminotransferazy, elektrolity, glikemia [5].

Zarówno w stanie przełomu miastenicznego, jak i poważnego zaostrzenia choroby konieczne jest leczenie zmierzające do szybkiej stabilizacji lub poprawy stanu neurologicznego. Do uzyskania szybkiej poprawy stosuje się PE lub IVIG. Ze względu na profil bezpieczeństwa częściej stosowane są preparaty IVIG w dawce 2 g/kg m.c. na kurację; w leczeniu wskazane może być podanie więcej niż jednego cyklu IVIG. Jednak nie wszyscy chorzy odpowiadają na IVIG, ponadto poprawa może pojawiać się nieco szybciej dzięki PE w porównaniu z IVIG. Na ogół poprawa po cyklu PE lub IVIG utrzymuje się przez 4-5 tygodni. Jednocześnie wskazane jest rozpoczęcie lub eskalacja leczenia doustnymi glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi, aby uzyskać długotrwałą poprawę i zmniejszyć ryzyko wystąpienia kolejnych zaostrzeń lub przełomów miastenicznych [25].

W publikacji *Sobieszczuk 2022* [79] podano, że w 2018 roku 147 pacjentów stosowało PE, a 210 pacjentów – IVIG. Ponadto przedstawiono dane o tym, że z ww. terapii ratunkowych skorzystało odpowiednio 65 i 24 chorych z przełomem miastenicznym. Na podstawie ww. danych obliczono odsetki pacjentów z poszczególnymi zdarzeniami klinicznymi korzystających z terapii ratunkowych.

Tabela 9. Odsetki pacjentów stosujących terapie ratunkowe w Polsce na podstawie publikacji *Sobieszczuk 2022* [79]

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

Podano jednak, że 330 pacjentów wymagało zastosowania co najmniej jednego cyklu kuracji PE lub IVIG, co jest wartością mniejszą niż suma liczebności ww. pacjentów wynosząca 357. Oznacza to, że 8,18% $(= (357/330) - 1)$ pacjentów zastosowało więcej niż jedną kurację PE lub IVIG. Autorzy publikacji *Sobieszczuk 2022* [79] poinformowali także, że 3,80% skorzystało z cyklu leczenia PE lub IVIG więcej niż 2 razy (zatem 4,38% miało dokładnie dwie takie kuracje). Wyżej wymienione odsetki wykorzystano w kalkulacji kosztów terapii ratunkowych w rozdziale 1.4.7.

W badaniu klinicznym CHAMPION MG (szczegóły przedstawiono w analizie klinicznej dla rawulizumabu [37]) oceniającym skuteczność rawulizumabu u chorych z gMG zaobserwowano zmniejszenie częstości występowania pogorszenia stanu klinicznego i stosowania terapii ratunkowej u pacjentów stosujących rawulizumab. Wśród

pacjentów leczonych RAV+SoC u 8% pacjentów zarówno podczas randomizowanego okresu badania (RCP), jak również u 8% pacjentów podczas przedłużonego okresu badania konieczne było zastosowanie terapii ratunkowej w sytuacji zagrożenia życia pacjentów wynikającej z pogorszenia stanu zdrowia pacjentów. Terapia bez rawulizumabu (SoC; okres RCP) w docelowej populacji chorych związana była z wyższymi odsetkami pacjentów, u których konieczne było zastosowanie terapii ratunkowej.

Liczba pacjentów wymagających zastosowania terapii ratunkowej w zależności od stosowanego leczenia w badaniu CHAMPION MG kształtowała się następująco: 9,3% w ramieniu RAV+SoC (w tym 2,3% pacjentów stosowało plazmaferezę, a 5,8% immunoglobuliny dożylnie) oraz 15,7% w ramieniu SoC (w tym 1,1% PE, a 13,5% IVIg) [8]. Z przedstawionych wartości wynika, że pacjenci leczeni rawulizumabem korzystają z terapii ratunkowej o 40,86% ($=1-(9,30\%/15,73\%)$) rzadziej niż pacjenci, którzy nie stosują leku Ultomiris®. Należy również podkreślić, iż leki stosowane w ramach terapii standardowej w badaniu CHAMPION MG niemal zupełnie pokrywały się z lekami stosowanymi w Polsce, uwzględnionymi w polskiej publikacji *Sobieszczuk 2022* [79]. W związku z tym w celu oszacowania odsetków pacjentów w podziale na otrzymywane leczenie ratunkowe oraz wystąpienie/brak przełomu miastenicznego, posłużono się polskimi danymi przedstawionymi w publikacji *Sobieszczuk 2022* [79] (Tabela 9).

W tabeli poniżej przedstawiono odsetek pacjentów stosujących terapię ratunkową w Polsce w podziale na otrzymywane leczenie oraz wystąpienie/brak przełomu miastenicznego. W kalkulacjach uwzględniono różnicę w częstości stosowania terapii ratunkowych wśród pacjentów przyjmujących Ultomiris® oraz pozostałych, stosujących tylko SoC (tj. terapię ratunkową stosowaną o 40,86% rzadziej w grupie osób otrzymujących rawulizumab).

Tabela 10. Odsetki pacjentów w podziale na otrzymywane leczenie, stosujących terapię ratunkową w Polsce

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

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

1.3.5. Śmiertelność

Ze względu na brak dostępnych danych dotyczących podwyższonego ryzyka śmiertelności u chorych z miastenią uogólnioną, w modelu uwzględniono śmiertelność zależną od wieku i płci w populacji ogólnej, przyjętą na podstawie *Tablic trwania życia GUS* [33], jak również zwiększoną śmiertelność pacjentów, u których wystąpił przełom miasteniczny. Odsetek przełomów miastenicznych zakończonych zgonem pacjenta wynosi w Polsce 18,5% [79].

1.3.6. Zdarzenia niepożądane

W modelu przyjęto, że zdarzenia niepożądane występują u pacjentów tylko w ciągu pierwszych 6 miesięcy (tj. dwóch cykli) leczenia, zgodnie z horyzontem dostępnych danych klinicznych na temat bezpieczeństwa z badania CHAMPION MG [86]. Zidentyfikowane zdarzenia niepożądane były łagodne, dlatego ich leczenie

długoterminowo nie będzie generowało znaczących kosztów oraz obniżało użyteczności. Lista najczęstszych zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia, występujących u co najmniej 2% pacjentów, została zaprezentowana w tabeli poniżej.

Tabela 11. Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu CHAMPION MG uwzględnione w pierwszych 6 miesiącach terapii w modelu ekonomicznym

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

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

1.3.7. Użyteczności

W modelu uwzględniono następujące rodzaje użyteczności:

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

Użyteczności mierzone m.in. za pomocą kwestionariusza EQ-5D były jednym z punktów końcowych próby CHAMPION MG [86], dlatego autorzy modelu globalnego przeprowadzili analizę regresji w celu oceny związku między zmianą EQ-5D od wartości wyjściowej a MG-ADL w okresie badania. Użyto przy tym wszystkich dostępnych danych dla poszczególnych pacjentów pomiędzy tygodniem 1 a 26 badania (dane dla 60 tygodni nie były dostępne w momencie wykonywania tych analiz), a także włączono losowy efekt dla identyfikatora pacjenta, aby uwzględnić wiele obserwacji na pacjenta (tj. niezależność). Obliczenia przeprowadzono w programie R za pomocą funkcji *plm* zawartej w pakiecie *plm*. Wybór zmiennych objaśniających został dokonany przy zastosowaniu krokowej selekcji modelu wstecz/przód w oparciu o wartości AIC. Model regresji wykorzystany w modelu obejmował następujące zmienne objaśniające:

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

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

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

Tabela 12. Parametry modelu regresji dla użyteczności stanów zdrowia

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

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

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

Aby wybrać odpowiednie parametry, przeanalizowano charakterystykę pacjentów z badania CHAMPION MG [86] oraz polskiej pracy *Szczudlik 2020* [80], jednoośrodkowego, przekrojowego badania z udziałem 339 dorosłych pacjentów z MG. W publikacji *Szczudlik 2020* [80] badano czynniki warunkujące jakość życia w MG.

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

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

W związku z powyższym, przyjęto, że pacjenci kwalifikujący się do terapii rawulizumabem mają wynik klasyfikacji MGFA od II do IV. Wynika to również z kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego (rozdział 1.1.2). W badaniu *Szczudlik 2020* [80] podano, że:

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

W poniższej tabeli podsumowano wartości EQ-5D-5L wykorzystane do obliczenia średniej bazowej użyteczności dla pacjentów w niniejszej analizie, zaczerpnięte z publikacji *Petersson 2025* [66], *Dewilde 2023a* [20], *Dewilde 2023b* [19] oraz *Barnett 2019* [9].

Tabela 13. Wartość użyteczności bazowej w miastenii

Parametr	Wartość EQ-5D-5L	Liczba pacjentów	Odsetek pacjentów	Liczba pacjentów	Odsetek pacjentów	Liczba pacjentów	Odsetek pacjentów
Źródło <i>Petersson 2025</i> [66]							
Pacjenci z miastenią łagodną (MG-ADL od 3 do 5)	0,71	35	-	-	-	-	-

Parametr	Wartość EQ-5D-5L	Liczba pacjentów	Odsetek pacjentów	Liczba pacjentów	Odsetek pacjentów	Liczba pacjentów	Odsetek pacjentów
Pacjenci z miastenią umiarkowaną (MG-ADL od 6 do 9)	0,60	27	-	-	-	-	-
Pacjenci z miastenią ciężką (MG-ADL 10 i powyżej)	0,58	13	-	-	-	-	-
Średnia ważona użyteczności		0,648	-	-	-	-	-
Źródło	Dewilde 2023a [20]						
Pacjenci z miastenią umiarkowaną (MG-ADL od 5 do 9)	0,707	514	67,9%	-	-	-	-
Pacjenci z miastenią ciężką (MG-ADL 10 i powyżej)	0,511	243	32,1%	-	-	-	-
Średnia ważona użyteczności		0,644	-	-	-	-	-
Źródło	Dewilde 2023b [19]		CHAMPION MG [86]		Szczudlik 2020 [80]		
Pacjenci z MGFA = II	0,766	162	34,2%	78	44,6%	180	78,9%
Pacjenci z MGFA = III	0,648	226	47,8%	86	49,1%	39	17,1%
Pacjenci z MGFA = IV	0,530	85	18,0%	11	6,3%	9	3,9%
Średnia ważona użyteczności		0,667		0,693		0,737	
Źródło	Barnett 2019 [9]		CHAMPION MG [86]		Szczudlik 2020 [80]		
Pacjenci z MGFA = II	0,78	-	-	78	44,6%	180	78,9%
Pacjenci z MGFA = III	0,58	-	-	86	49,1%	39	17,1%
Pacjenci z MGFA = IV	0,61	-	-	11	6,3%	9	3,9%
Średnia ważona użyteczności		-		0,671		0,739	

Z zaznaczonych w powyższej tabeli skalkulowanych wartości użyteczności bazowych (tj. 0,648; 0,644; 0,667; 0,693; 0,737; 0,671; 0,739) wyznaczono średnią równą **0,686** i przyjęto ją w obliczeniach. Wyznaczone wartości minimalna (0,644) i maksymalna (0,739) zostały przetestowane w ramach analizy wrażliwości.

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

Tabela 14. Obniżenia użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi

Zdarzenie niepożądane	Obniżenie użyteczności	Czas trwania (w dniach)	Źródła
Ból głowy	-0,027	2,0	[17]
Biegunka	-0,047	2,4	[17]
Zapalenie nosogardzieli	-0,010	5,0	[39, 45]
Infekcja górnych dróg oddechowych	-0,014	14,0	[17]

Należy również podkreślić, że występujące objawy miastonii (tj. trudności w połykaniu, duże osłabienie objawów kończynowych) znacznie utrudniają codzienne funkcjonowanie, uzależniając chorych od pomocy innych osób. Opieka nad chorymi na miastenię wymaga wiele zaangażowania oraz pomocy w codziennych czynnościach. Z przeprowadzonych badań wynika, że od 32,00% do 34,80% pacjentów z miastenią wymaga pomocy opiekuna

[20, 10]. Biorąc pod uwagę powyższe, w wariantcie analizy wrażliwości uwzględniającym perspektywę społeczną, zastosowano również obniżenie użyteczności stanu zdrowia opiekunów związane z wystąpieniem u chorych na miastenię zdarzeń klinicznych. W ramach przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano pracę *Thomas 2015* [81], której autorzy za pomocą kwestionariusza EQ-5D zbadali jakość życia w grupie ponad 195 tysięcy brytyjskich „nieformalnych opiekunów”, czyli osób, które udzielają pomocy członkom rodziny, przyjaciołom lub sąsiadom z powodu długotrwałego fizycznego lub psychicznego pogorszenia zdrowia, niepełnosprawności lub problemów związanych z podeszłym wiekiem. Wykazano, że tacy opiekunowie zgłaszali średnio gorszą jakość życia od osób niebędących opiekunami (wyniki EQ-5D 0,81 vs. 0,84). Różnicę tę można interpretować jako 11 mniej dni w ciągu roku, w których opiekunowie cieszą się pełnym zdrowiem [81].

Zatem w wariantcie perspektywy społecznej przyjęto, że na czas trwania opieki związanej z wystąpieniem u chorych na miastenię zdarzeń klinicznych, ich opiekunowie doświadczają obniżenia użyteczności stanu zdrowia o 0,03 (=0,84-0,81). W analizie podstawowej nie uwzględniano tego parametru.

1.4. Koszty

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

W modelu uwzględniono następujące rodzaje kosztów:

- koszty wnioskowanej technologii (rawulizumab, produkt leczniczy Ultomiris®),
- koszty podania leku w ramach programu lekowego,
- koszty kwalifikacji, diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego,
- koszty terapii standardowej,
- koszty monitorowania pacjentów stosujących terapię standardową,
- koszty leczenia zdarzeń klinicznych,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

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

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

1.4.1. Dawkowanie rawulizumabu

Założenia dotyczące dawkowania rawulizumabu przyjęto zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego [70], które odpowiadają również charakterystyce produktu leczniczego Ultomiris® [23]. Rawulizumab musi być podawany przez osobę z fachowego personelu medycznego, pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z zaburzeniami hematologicznymi, zaburzeniami nerek, zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi lub zaburzeniami neurozapalnymi.

Zalecany schemat dawkowania rawulizumabu obejmuje podanie dawki nasycającej drogą infuzji dożylniej, a następnie podawanie tą samą drogą dawek podtrzymujących. Podawane dawki należy określić w oparciu

o masę ciała pacjenta w sposób przedstawiony w tabeli poniżej (Tabela 15). U dorosłych pacjentów (w wieku ≥ 18 lat) dawki podtrzymujące należy podawać co 8 tygodni, rozpoczynając po 2 tygodniach od podania dawki nasycającej [23].

Tabela 15. Schemat dawkowania rawulizumabu w oparciu o masę ciała u dorosłych z masą ciała 40 kg lub większą [23]

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

* Pierwszą dawkę podtrzymującą podaje się 2 tygodnie po dawce nasycającej

Dozwolone są sporadyczne odstępstwa od schematu dawkowania o ± 7 dni względem zaplanowanego dnia infuzji (z wyjątkiem pierwszej dawki podtrzymującej rawulizumabu), lecz kolejna dawka powinna zostać podana zgodnie z pierwotnym schematem. U pacjentów z gMG leczenie rawulizumabem badano wyłącznie w przypadku podawania przewlekłego [23].

Określone powyżej dawkowanie rawulizumabu jest zgodne z proponowanym programem lekowym, w którym określono, że maksymalna dawka nasycająca to 3 000 mg podana w infuzji dożylniej, zaś maksymalna dawka podtrzymująca to 3 600 mg podana w infuzji dożylniej. Pierwszą dawkę podtrzymującą należy podać 2 tygodnie po dawce nasycającej, a kolejne dawki podtrzymujące należy podawać w infuzji dożylniej co 8 tygodni [70].

1.4.2. Koszt rawulizumabu

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

Tabela 16. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Ultomiris® (rawulizumab)

Element informacji o produkcie leczniczym	Wartość / opis składowej
Nazwa handlowa ¹	Ultomiris®
Nazwa międzynarodowa ¹	Rawulizumab
Postać, dawka i zawartość opakowania ¹	- koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 3 ml (100 mg/ml), 300 mg, 1 fiolka - koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 11 ml (100 mg/ml), 1 100 mg, 1 fiolka
Wnioskowane wskazanie	Leczenie dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią, u których występują przeciwciała przeciw AChR, spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego
Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego (PL) B.157 „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0)”
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy ¹	Bezpłatnie ²
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa (1285.0, Rawulizumab) ³
Cena zbytu netto ¹ [PLN]	Cena zbytu netto na aktualnie obowiązującym poziomie: - za opakowanie 300 mg; - za opakowanie 1 100 mg
Instrument podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i> , RSS)	

¹ Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Ultomiris®; ² Zgodnie z art. 14 ust. 1 Ustawy o refundacji [84] lek stosowany w ramach programu lekowego kwalifikowany jest do odpłatności bezpłatnie; ³ Szczegółowe informacje w kwestii grupy limitowej dla produktu leczniczego Ultomiris® przedstawiono w rozdziale 1.3 analizy wpływu na budżet [47].

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

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

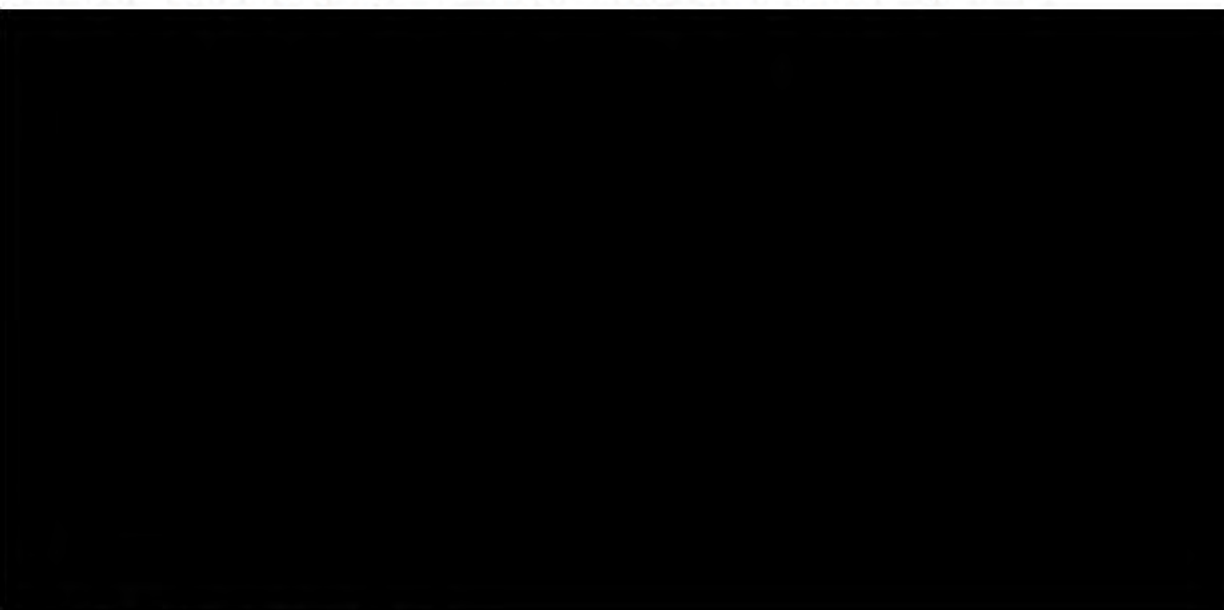


Tabela 17. Wnioskowana cena rawulizumabu

Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Cena zbytu netto (ex-factory) [PLN/op.]	Urzędowa cena zbytu [PLN/op.]	Cena hurtowa [PLN/op.]	Wysokość limitu finansowania – kwota refundacji/ op. [PLN]	Liczba mg / op.	Koszt za mg z perspektywy płatnika [PLN]
Ultomiris 300, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 3 ml (100 mg/ml), 1 fiolka						
Ultomiris 1100, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 11 ml (100 mg/ml), 1 fiolka						

op. – opakowanie



1.4.3. Koszty podania/wydania leku w ramach programu lekowego

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, rawulizumab musi być podawany przez osobę z fachowego personelu medycznego, pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z zaburzeniami hematologicznymi, zaburzeniami nerek, zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi lub zaburzeniami neurozapalnymi. Produkt jest przeznaczony do podawania drogą infuzji dożylną [23].

Zgodnie z poprzednią analizą ekonomiczną dla produktu leczniczego Ultomiris [5] przyjęto, że podanie leku odbywa się w warunkach szpitalnych i rozliczane jest w ramach świadczenia „Hospitalizacja związana z wykonaniem programu (5.08.07.0000001)” lub „Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (5.08.07.0000003)” z Katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe [58].

Tabela 18. Koszt jednostkowy świadczenia związanego z podaniem leku

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Wartość punktowa	Średnia cena punktu* [PLN]	Koszt jednostkowy świadczenia [PLN]	Źródła danych
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu (5.08.07.0000001)	497,90	1,86	926,09	[54, 58]
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (5.08.07.0000003)	486,72	1,86	905,30	

* Wycena na podstawie informatora o umowach NFZ [54].

Średni koszt związany z jednym podaniem rawulizumabu wynosi **915,70 PLN**.

1.4.4. Koszt kwalifikacji, diagnostyki i monitorowania programu lekowego

Koszt kwalifikacji

Koszt kwalifikacji i weryfikacji leczenia przyjęto na poziomie aktualnego świadczenia „Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności” (kod świadczenia: 5.08.07.0000023) z *Katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe* [58].

Tabela 19. Kwalifikacja i weryfikacja leczenia w ramach programu lekowego

Nazwa (kod świadczenia)	Wartość punktowa	Średnia cena punktu* [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]	Źródła danych
Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności (5.08.07.0000023)	338	1,86	628,68	[54, 58]

* Wycena na podstawie informatora o umowach NFZ [54].

Koszt związany z powyższym świadczeniem jest uwzględniany jednorazowo w modelu u pacjenta rozpoczynającego leczenie w ramach programu lekowego.

Koszt diagnostyki i monitorowania

Koszt diagnostyki i monitorowania programu lekowego dla rawulizumabu w przypadku rozszerzenia wskazania założono na poziomie wyceny aktualnego świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia chorych z uogólnioną postacią miastonii (rawulizumab) (5.08.08.0000279 i 5.08.08.0000280)” z *Katalogu ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych* [58].

Tabela 20. Diagnostyka i monitorowanie w programie lekowym

Nazwa (kod świadczenia)	Ryczałt roczny (punkty)	Średnia cena punktu# [PLN]	Koszt jednostkowy/rok [PLN]	Źródła danych
Diagnostyka w programie leczenia chorych z uogólnioną postacią miastonii (rawulizumab) – 1 rok terapii (5.08.08.0000279)	600	1,86	1 116,00	[54, 58]
Diagnostyka w programie leczenia chorych z uogólnioną postacią miastonii (rawulizumab) – 2 i kolejny rok terapii (5.08.08.0000280)	450	1,86	837,00	

* Wycena na podstawie informatora o umowach NFZ [54].

Roczny koszt diagnostyki i monitorowania leczenia rawulizumabem w ramach programu lekowego wynosi w pierwszym roku **1 116,00 PLN** oraz **837,00 PLN** w kolejnych latach.

1.4.5. Koszty terapii standardowej

Koszty terapii standardowej wyznaczono na podstawie:

- odsetków pacjentów stosujących poszczególne leki wchodzące w jej skład – wykorzystano dane z pracy Sobieszczuk 2022 [79] opracowane we wcześniejszej analizie ekonomicznej dla produktu leczniczego Ultomiris® z 2024 roku [5], odsetki leków stosowanych w badaniu CHAMPION MG [86], a także najbardziej aktualne dane z analizy ekonomicznej dla produktu leczniczego Vyvgart® z 2023 roku [35] (źródło wybrane do analizy podstawowej);
- kosztów terapii poszczególnymi lekami w przeliczeniu na 1 dzień, zgodnie z kalkulacjami przedstawionymi w załączniku w rozdziale 2.3.

Udziały poszczególnych leków wchodzących w skład terapii standardowej zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21. Udziały poszczególnych leków w terapii standardowej leczenia miastonii w Polsce

Leki	Odsetek pacjentów stosujących leki w ramach terapii standardowej			
	Sobieszczuk 2022 [79, 5]	CHAMPION MG [86]	AE Vyvgart 2023 [35]	Wartości użyte w analizie
AChEI (bromek pirydostygminy)	66,30%	92,00%	91,00%	91,00%
Kortykosteroidy (prednizon, prednizolon)	29,53%	69,14%	55,00%	55,00%
Azatiopryna	9,82%	31,43%	29,00%	29,00%
Metotreksat	1,71%	1,71%	2,00%	2,00%
Cyklosporyna	0,55%	6,86%	1,00%	1,00%
Mykofenolan mofetylu	0,34%	32,57%	11,00%	11,00%
Takrolimus	0,03%	12,57%	0,00%	0,00%
Cyklofosfamid	-	1,14%	3,00%	3,00%
Rytuksymab	-	-	-	1,00%*

* Stosowanie rytuksymabu nie było dozwolone w trakcie ani w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania CHAMPION MG. Autorzy pracy Vu 2022 zebrali jednak także informacje o lekach immunosupresyjnych stosowanych przez pacjentów w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem badania, z których wynikało, że częstość stosowania rytuksymabu była porównywalna z częstością stosowania cyklosporyny [86]. Takie założenie przyjęto zatem w niniejszej analizie.

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

Tabela 22. Koszt jednego dnia leczenia z zastosowaniem terapii standardowej

Leki	Udział	Koszt jednego dnia leczenia [PLN]				
		łącznie	Na podstawie wykazu leków refundowanych		Na podstawie raportu refundacyjnego NFZ	
			Płatnik	Pacjent	Płatnik	Pacjent
AChEI (bromek pirydostygminy)	91,00%	8,70	8,35	0,35	8,47	0,23
Kortykosteroidy (prednizon, prednizolon)	55,00%	3,22	1,46	1,76	2,39	0,83
Azatiopryna	29,00%	1,79	1,59	0,20	1,64	0,15
Metotreksat	2,00%	5,71	5,62	0,10	5,66	0,05
Cyklosporyna	1,00%	21,12	20,62	0,50	20,76	0,36

Leki	Udział	Koszt jednego dnia leczenia [PLN]				
		łącznie	Na podstawie wykazu leków refundowanych		Na podstawie raportu refundacyjnego NFZ	
			Płatnik	Pacjent	Płatnik	Pacjent
Mykofenolan mofetylu	11,00%	7,54	6,07	1,47	6,60	0,94
Cyklofosfamid	3,00%	8,33	8,03	0,30	8,29	0,04
Rytuksymab	1,00%	34,56	34,56	0,00	34,56	0,00

Budowa modelu ekonomicznego wymaga wprowadzenia udziałów poszczególnych leków oraz kosztów ich stosowania w cyklu 28-dniowym. Koszty w przeliczeniu na 28 dni leczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Udziały i koszty terapii standardowej wprowadzone w modelu (28 dni leczenia)

Leki	Udział	Koszt 28 dni leczenia [PLN]				
		Na podstawie wykazu leków refundowanych		Na podstawie raportu refundacyjnego NFZ		łącznie
		Płatnik	Pacjent	Płatnik	Pacjent	
AChEI (bromek pirydostygminy)	91,00%	243,60	233,80	9,80	237,16	6,44
Kortykosteroidy (prednizon, prednizolon)	55,00%	90,16	40,88	49,28	66,92	23,24
Azatiopryna	29,00%	50,12	44,52	5,60	45,92	4,20
Metotreksat	2,00%	159,88	157,36	2,80	158,48	1,40
Cyklosporyna	1,00%	591,36	577,36	14,00	581,28	10,08
Mykofenolan mofetylu	11,00%	211,12	169,96	41,16	184,80	26,32
Cyklofosfamid	3,00%	233,24	224,84	8,40	232,12	1,12
Rytuksymab	1,00%	967,68	967,68	0,00	967,68	0,00

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

1.4.6. Koszty monitorowania pacjentów stosujących SoC

W analizie uwzględniono koszt monitorowania chorych stosujących wyłącznie terapię standardową. Wybrano świadczenie specjalistyczne 1-go i 2-go typu, w ramach którego mogą zostać rozliczone badania laboratoryjne (co najmniej 3 procedury z listy W1), a także przyjęto, że monitorowanie przebiegu leczenia odbywa się co 2-3 miesiące (średnio co 2,5 miesiąca) [5]. Koszty ww. świadczeń wyznaczono w załączniku w rozdziale 2.1.2.

Tabela 24. Koszt monitorowania SoC

Element monitorowania BSC	Koszt świadczenia [PLN]	Liczba/rok	Koszt roczny [PLN]	Źródła danych
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (5.30.00.0000012)	82,72 (=44 * 1,88)	5 (=12/2,5)	413,60	[57], rozdział 2.1.1
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (5.30.00.0000012)	141,00 (=75 * 1,88)	5 (=12/2,5)	705,00	
Średni koszt	-	-	559,30	Obliczenia własne

W obliczeniach uwzględniono roczny koszt na poziomie 559,30 PLN, a w analizie wrażliwości testowano minimalny oraz maksymalny koszt (odpowiednio 413,60 PLN lub 705,00 PLN).

1.4.7. Koszty leczenia zdarzeń klinicznych

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

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

1.4.7.1. Koszt hospitalizacji

Ogólne koszty hospitalizacji z powodu miastении, nieuwzględniające hospitalizacji w OAiT, oszacowano zgodnie z *Katalogiem grup* [59]. Hospitalizacja pacjentów z rozpoznaniem miastении (G70.0) możliwa jest w ramach następujących grup JGP:

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

W kalkulacjach uwzględniono wartości punktowe hospitalizacji w ramach ww. grup, ważone liczbą hospitalizacji w 2024 roku ze *Statystyk NFZ* [55]. W przypadku grupy A30 uwzględniono także liczbę hospitalizacji planowanych oraz w trybie nagłym, zgodnie ze *Statystykami NFZ* na 2024 rok [55].

Założono, że hospitalizacja pacjentów z miastenią odbywa się w ramach świadczenia 03.4220.030.02 „Neurologia – hospitalizacja”, a wartość punktu rozliczeniowego obliczono na podstawie informatora o umowach NFZ [54]. Przyjęta w analizie wycena punktu rozliczeniowego dla świadczenia 03.4220.030.02 wyniosła 1,88 PLN.

Wyniki obliczeń zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 25. Koszt hospitalizacji w przypadku wystąpienia zaostrzeń miastении

Kod produktu; kod i nazwa grupy	Wartość punktowa – hospitalizacja	Wartość punktowa – hospitalizacja planowa	Koszt hospitalizacji przyjęty w obliczeniach*	Liczba hospitalizacji z rozpoznaniem G70.0 w 2024 roku	Odsetek procentowy spośród wszystkich hospitalizacji z rozpoznaniem G70.0 w 2024 roku	Średni koszt hospitalizacji ważony ich liczbą w 2024 roku
5.51.01.0001030 A30 Kompleksowa diagnostyka polineuropatii i chorób mięśni	5 612	5 163	9 557,44 [#]	512	30,88%	9 157,34
5.51.01.0001090 A32E Choroby mięśni > 65 r.ż.	5 238	–	9 847,44	538	32,45%	

Kod produktu; kod i nazwa grupy	Wartość punktowa – hospitalizacja	Wartość punktowa – hospitalizacja planowa	Koszt hospitalizacji przyjęty w obliczeniach*	Liczba hospitalizacji z rozpozna- niem G70.0 w 2024 roku	Odsetek procentowy spośród wszystkich hospitalizacji z rozpozna- niem G70.0 w 2024 roku	Średni koszt hospitalizacji ważony ich liczbą w 2024 roku
5.51.01.0001091 A32F Choroby mięśni < 66 r.ż.	3 930	–	7 388,40	588	35,46%	
5.51.01.0008090 H90 Zapalenia stawów, układowe choroby tkanki łącznej oraz choroby infekcyjne kości i stawów wymagające intensywnego leczenia > 10 dni	11 765	–	22 118,20	20	1,21%	

* Przyjęto wycenę 1 pkt = 1,88 PLN. # Koszt hospitalizacji ważony wg trybu przyjęcia w 2024 roku: 4 329 – tryb planowy, 1 832 – tryb nagły [55].

1.4.7.2. Koszt hospitalizacji w OAiIT

Koszt hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii określa się na podstawie liczby punktów w skali TISS-28. Nie odnaleziono danych o średniej liczbie punktów TISS-28 u pacjentów hospitalizowanych ze względu na zaostrzenie choroby lub przełom miasteniczny, dlatego przyjęto koszt osobodnia hospitalizacji zgodnie z najmniejszą liczbą punktów dla dorosłych wykazaną w *Katalogu produktów do rozliczenia świadczeń udzielanych w OAiIT* [59]. Stanowi to podejście konserwatywne.

Tabela 26. Koszt hospitalizacji w OAiIT

Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa	Koszt punktu* [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]	Źródła
5.53.01.0005019	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 19 pkt	861,10	1,89	1 627,48	[59]

* Wycena punktowa hospitalizacji w OAiIT (produkt rozliczeniowy 03.4260.040.02 „Anestezjologia i intensywna terapia – hospitalizacja”) na podstawie *Informatora o umowach NFZ* – stan na maj 2026 r. [54].

Zgodnie z przedstawionymi danymi w rozdziale 1.3.4, średnia długość hospitalizacji w OAiIT dla pacjentów z rozpoznaniem miastении wynosi 12,37 dni, zatem łączny koszt świadczenia to **20 131,92 PLN**.

1.4.7.3. Koszt wizyty ambulatoryjnej w związku ze zdarzeniami klinicznymi

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

- jedna wizyta w przypadku łagodnego zaostrzenia choroby,
- jedna wizyta kontrolna po hospitalizacji z powodu poważnego zaostrzenia choroby lub przełomu miastenicznego.

Dla obu wizyt przyjęto koszt świadczenia specjalistycznego 2-go typu, wynoszący **141,00 PLN** (zgodnie z kalkulacją przedstawioną w załączniku w rozdziale 2.1.2).

1.4.7.4. Koszt PE

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

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

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

Tabela 27. Koszt świadczenia – plazmafereza lecznicza

Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa	Koszt punktu [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]	Źródła
5.53.01.0000938	Plazmafereza lecznicza	4 058,47	1,00*	4 058,47	[59]

* Analiza umów dot. hospitalizacji na oddziale neurologicznym zawartych przez ośrodki wykazała, że efektywna waga świadczenia wynosi 4 058,47 [54], dlatego przyjęto wycenę 1 pkt = 1 PLN. Wyższą wartość punktu rozliczeniowego uwzględniono natomiast podczas szacowania kosztów samej hospitalizacji (rozdział 1.4.7.1).

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

Tabela 28. Koszt świadczenia skorygowany liczbą kuracji – plazmafereza lecznicza

Koszt świadczenia PE [PLN]	Liczba kuracji	Odsetek pacjentów	Łączny koszt świadczenia [PLN]
4 058,47	1	100,00%	4 390,53
	2	4,38%	
	3	3,80%	

1.4.7.5. Koszt IVIG

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

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

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

Dawkowanie dożylniej immunoglobuliny w programie określono następująco:

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

Pacjenci z miastenią otrzymują IVIG w trakcie hospitalizacji wynikającej z poważnego zaostrzenia lub przełomu miastenicznego (na oddziale neurologicznym lub OAiIT), dlatego w kalkulacjach uwzględniono wyłącznie koszt cyklu leczenia immunoglobulinami. Do jego wyznaczenia przyjęto średnią masę ciała pacjenta z miastenią w Polsce wynoszącą 77,29 kg (wyznaczoną w rozdziale 2.2) oraz dawkę 2 g/kg m.c. na cykl, zgodnie z polskimi zaleceniami terapeutycznymi dla miastonii [25]. Koszt immunoglobulin wyznaczono w załączniku w rozdziale 2.4 i wynosi on 301,09 PLN za 1 gram.

Tabela 29. Koszt cyklu leczenia przetoczeniami immunoglobulin

Parametr	Średnia masa ciała pacjenta z miastenią [kg]	Dawka IVIG na cykl leczenia [g/kg m.c.]	Dawka IVIG na cykl leczenia [g]	Koszt IVIG [PLN/g]	Łączny koszt [PLN]
Koszt jednego cyklu leczenia przetoczeniami immunoglobulin	77,29	2	154,58	301,09	46 542,37

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

Tabela 30. Koszt leczenia przetoczeniami immunoglobulin skorygowany liczbą kuracji

Koszt cyklu IVIG [PLN]	Liczba kuracji	Odsetek pacjentów	Łączny koszt świadczenia [PLN]
46 542,37	1	100,00%	50 350,38
	2	4,38%	
	3	3,80%	

1.4.7.6. Łączne koszty leczenia zdarzeń klinicznych

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

Tabela 31. Łączne koszty leczenia zdarzeń klinicznych

Parametr	Zaostrzenie choroby		Przełom miasteniczny	
	Odsetek pacjentów	Koszt [PLN]	Odsetek pacjentów / czas trwania	Koszt [PLN]
Rawulizumab + SoC				
Hospitalizacja	11,60%	9 157,34 PLN	100,00%	9 157,34 PLN
Hospitalizacja w OAiIT	0,79%	20 131,92 PLN	100,00%	20 131,92 PLN
Wizyta ambulatoryjna	88,40%	141,00 PLN	-	-
Terapia ratunkowa IVIG	1,25%	50 350,38 PLN	7,51%	50 350,38 PLN
Terapia ratunkowa PE	0,55%	4 390,53 PLN	20,34%	4 390,53 PLN
Kontrolna wizyta ambulatoryjna	11,60%	141,00 PLN	100,00%	141,00 PLN

Parametr	Zaostrzenie choroby		Przełom miasteniczny	
	Odsetek pacjentów	Koszt [PLN]	Odsetek pacjentów / czas trwania	Koszt [PLN]
łącznie		2 015,82 PLN		34 104,60 PLN
SoC				
Hospitalizacja	11,60%	9 157,34 PLN	100,00%	9 157,34 PLN
Hospitalizacja w OAiT	0,79%	20 131,92 PLN	100,00%	20 131,92 PLN
Wizyta ambulatoryjna	88,40%	141,00 PLN	-	-
Terapia ratunkowa IVIG	2,11%	50 350,38 PLN	12,70%	50 350,38 PLN
Terapia ratunkowa PE	0,93%	4 390,53 PLN	34,39%	4 390,53 PLN
Kontrolna wizyta ambulatoryjna	11,60%	141,00 PLN	100,00%	141,00 PLN
łącznie		2 465,52 PLN		37 334,66 PLN

1.4.8. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale 1.3.6, pacjenci stosujący rawulizumab i/lub terapię standardową doświadczają zdarzeń niepożądanych o łagodnym nasileniu (ból głowy, biegunki, zapalenia nosogardzieli i infekcji górnych dróg oddechowych), których leczenie nie generuje długoterminowych kosztów. W związku z tym przyjęto, że w razie wystąpienia zdarzenia niepożądanego chorzy skorzystają z porady ambulatoryjnej (W11 – świadczenie specjalistyczne 1-go typu), której całkowity koszt wynosi **82,72 PLN** (rozdział 2.1.2).

W modelu koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych są mnożone przez częstości występowania zaprezentowane w rozdziale 1.3.6.

1.4.9. Koszty społeczne

Miastenia jest chorobą, która generuje relatywnie duże koszty społeczne ponoszone przez system ochrony zdrowia na leczenie jej samej oraz powikłań, powiększone o straty wynikające z utraty produktywności oraz indywidualne środki finansowe przeznaczane przez chorych na przystosowanie gospodarstwa domowego do niepełnosprawności i uzupełniające metody leczenia [11]. Miastenia ma istotny wpływ na jakość życia pacjentów i ich opiekunów, zwłaszcza wówczas, gdy wystąpią poważne zaostrzenia choroby lub przełomy miasteniczne, będące stanem zagrożenia życia. Opiekunami są zazwyczaj członkowie rodziny lub przyjaciele – profesjonaliści stanowią mniej niż 10% wszystkich opiekunów [20]. W związku z tym w modelu w jednym z wariantów analizy wrażliwości uwzględniono koszty społeczne związane przede wszystkim z:

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

Informacje na temat bezrobocia w Polsce zaczerpnięto z *Banku Danych Lokalnych* GUS [29]. GUS sprawozdaje bezrobocie rozumiane na dwa sposoby:

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

tygodni poprzedzających badanie, a także jest zdolna do podjęcia pracy w tygodniu badanym lub następnym i wyraża gotowość podjęcia takiej pracy.

GUS bada stopę bezrobocia według definicji MOP w ramach BAEL – Badania Aktywności Ekonomicznej Ludności, przeprowadzanego co kwartał na próbie rotacyjnej 20 000 gospodarstw domowych. Stopa bezrobocia rejestrowanego wynosi przeciętnie ok. 1,5% poniżej stopy bezrobocia ustalonej w ww. badaniu [30]. W analizie uwzględniono najnowsze dostępne dane z BAEL za IV kwartał 2025 roku, uwzględniające również liczbę pracujących na pełny lub niepełny etat [29]. Dane te przyłożono do ogólnej liczby ludności w wieku 15-89 lat w IV kwartale 2025 roku w Polsce [29]. Wyniki obliczeń przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32. Bezrobocie i wymiar pracy w Polsce

Parametr		Wartość
Liczba ludności w wieku 15-89 lat w Polsce		30 368 000
Liczba zatrudnionych wg definicji MOP w Polsce	Ogółem	17 346 000
	Pełny wymiar	16 056 000 (92,6%)
	Niepełny wymiar	1 289 000 (7,4%)
Odsetek pracujących w Polsce		57,12% (=17 346 000 / 30 368 000)
Średnia liczba godzin pracy w Polsce		7,70*

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

W polskim badaniu *Szczudlik 2020* z udziałem 339 dorosłych pacjentów z MG, w którym badano czynniki warunkujące jakość życia w MG, podano liczby pacjentów w zależności od ich statusu zatrudnienia – pracujących było 92 spośród 320 pacjentów, dla których zaraportowano takie dane, co daje odsetek 28,75%. Wielu badanych pacjentów korzystało z renty lub świadczeń opiekuńczych (n=97) lub było na emeryturze (n=94) [80]. Na podstawie powyższego odsetka (28,75%) oraz odsetka pracujących w Polsce (57,12%) obliczono % bezrobocia przypisanego chorym z gMG wynoszący 28,37% (=57,12%-28,75%).

Ponadto do oszacowania kosztów społecznych uwzględniono takie dane jak:

- wysokość stawki godzinowej, wynoszącej od stycznia 2026 roku 31,40 PLN [29],
- odsetek świadczeń dodatkowych, wpływających na wysokość zatrudnienia równy 22,71% [64],
- czas wolny niepoświęcony na pracę (przez opiekunów, którzy nie pracują zawodowo, ponieważ zrezygnowali z pracy na rzecz opieki nad bliskim chorym na miastenią) wyceniono na 35,00% wynagrodzenia [40].

Celem oszacowania odsetka chorych wymagających pomocy opiekuna przeprowadzono celowane wyszukiwanie, w wyniku którego zidentyfikowano dwie publikacje, w których odsetki pacjentów z miastenią korzystających z takiej formy opieki wyniosły od 32,00% do 34,80% [20, 10]. W obliczeniach uwzględniono średnią równą 33,40%.

W publikacji *Schepelmann 2010* [77] zbadano wpływ socjoekonomiczny zaburzeń nerwowo-mięśniowych na przykładzie 107 niemieckich pacjentów z miastenią, stwardnieniem zanikowym bocznym lub dystrofią twarzowo-łopatkowo-ramieniową. Podano, że średnia liczba dni w roku, w których pacjenci z ww. chorobami byli nieobecni w pracy wyniosła 23 ± 19 dni [77]. Na potrzeby modelu przeliczono średnią utraconą liczbę godzin pracy z powodu choroby na 28 dni, co dało średnio 13,6 godzin/28 dni. Założono, że utracone godziny pracy dotyczą wyłącznie pacjentów z wynikiem MG-ADL ≥ 7 (pozostali są we względnie dobrym stanie zdrowia).

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

Wszystkie podane powyżej parametry wykorzystano do obliczenia kosztów utraconej produktywności spowodowanej wystąpieniem zdarzeń klinicznych. Łączne koszty utraconej produktywności wyniosły 392,88 PLN dla zaostrzeń choroby i 4 547,72 PLN dla przełomów miastenicznych. Zawierają one w szczególności:

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

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

W analizie podstawowej nie uwzględniono kosztów z perspektywy społecznej. Rozważono ją wyłącznie jako jeden z wariantów deterministycznej analizy wrażliwości.

1.5. Zestawienie parametrów modelu

1.5.1. Parametry testowane w deterministycznej analizie wrażliwości

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

Tabela 33. Zestawienie parametrów testowanych w deterministycznej analizie wrażliwości

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości (numer wariantu)	Komentarz
Parametry ogólne			
Perspektywa analizy	Płatnika publicznego	Wspólna (w. 1)	Pacjenci ponoszą część kosztów terapii standardowej (zarówno po stronie interwencji jak i komparatora), jednak koszty te stanowią niewielką część całkowitych kosztów z perspektywy wspólnej i są znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego, dlatego wyniki z perspektywy wspólnej przedstawiono jako wariant analizy wrażliwości (rozdział 1.1.4)
Horyzont czasowy	30 lat (dożywotni)	5 lat (w. 2) 40 lat (w. 3)	Testowano warianty z alternatywnymi długościami horyzontu czasowego analizy
Dyskontowanie	5% koszty, 3,5% efekty zdrowotne	0% koszty i efekty zdrowotne (w. 4)	Zgodnie z Wytycznymi HTA [2]
Wiek początkowy pacjenta: wartość minimalna / maksymalna	55,5 lat	40,4 lat (w. 5) 70,6 lat (w. 6)	Zgodnie z danymi z badania CHAMPION MG [86] średni wiek pacjentów w momencie rozpoczęcia terapii wynosi 55,5 lat (odchylenie standardowe 15,1). W analizie wrażliwości testowano wartości alternatywne wyznaczone jako średnia $\pm$ SD
Odsetek kobiet	51,1%	61,7% (w. 7)	Wartość alternatywna, obliczona w rozdziale 2.2 na podstawie danych dla polskiej populacji chorych na miastenię z pracy Sobieszczyk 2022 [79]

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości (numer wariantu)	Komentarz
Bazowy wynik w skali MG-ADL: minimalny / maksymalny	9,07	7,26 (w. 8) 10,88 (w. 9)	Testowano alternatywne wartości (± 20%) parametrów określających wyjściową charakterystykę modelowanej populacji
Bazowa długość trwania choroby: wartość minimalna / maksymalna	9,96 lat	7,97 lat (w. 10) 11,95 lat (w. 11)	
Dane kliniczne			
Zmiana MG-ADL po upływie 6 miesięcy od rozpoczęcia stosowania SoC lub po roku od przerwania terapii rawulizumabem	Stopniowy wzrost o 0,5 pkt/rok do maksymalnego poziomu MG-ADL w modelu = 21 pkt	Brak wzrostu MG-ADL (w. 12)	Testowano alternatywne poziomy zmiany poziomu MG-ADL u pacjentów stosujących wyłącznie SoC (brak zmiany, dwukrotnie szybszy wzrost MG-ADL)
		Stopniowy wzrost o 1 pkt/rok (w. 13)	
		Zmiana MG-ADL od razu po przerwaniu terapii rawulizumabem (w. 14)	Testowano alternatywne tempa rozpoczęcia zwiększania się wyniku MG-ADL u pacjentów po dyskontynuacji rawulizumabu, zakładające krótszy efekt utrzymywania się działania rawulizumabu po przerwaniu terapii lub jego brak
		Zmiana MG-ADL po pół roku od przerwania terapii rawulizumabem (w. 15)	
		Stopniowy wzrost do poziomu = 18 pkt (w. 16)	Testowano alternatywne wartości (mniejszą i większą) maksymalnego poziomu MG-ADL w modelowanej populacji
		Stopniowy wzrost do poziomu = 24 pkt (w. 17)	
		Powrót do wyjściowej wartości MG-ADL w ciągu roku (w. 18)	Testowano alternatywne założenie o braku postępowania choroby wraz z upływem czasu
Odsetek dyskontynuacji dla terapii rawulizumabem: minimalny / maksymalny			
Odsetek zdarzeń klinicznych, które są zaostrzeniami choroby (vs. przełomy miasteniczne): minimalny / maksymalny	92,16%	73,73% (w. 21)	Testowano o 20% mniejszą lub większą wartość odsetka zdarzeń klinicznych, które są zaostrzeniami choroby
		100,00% (w. 22)	(W przypadku wartości większej o 20% wynik przekraczał 100%, dlatego przyjęto scenariusz, w którym zaostrzenia choroby stanowią wszystkie zdarzenia kliniczne)
Koszty i zużycie zasobów			
Rozkład masy ciała z badania CHAMPION MG [86]			

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości (numer wariantu)	Komentarz
Udziały leków stosowanych w ramach SoC – źródło danych	Udziały z analizy ekonomicznej dla leku Vyvgart® z 2023 roku [35]	Udziały z badania CHAMPION MG [86] (w. 24) Udziały z badania Sobieszczuk 2022 [79] (w. 25)	Alternatywne wartości udziałów poszczególnych leków stosowanych jako SoC (uwzględniono tylko leki refundowane w Polsce)
Koszty leków stosowanych w ramach SoC – źródło danych	Raport refundacyjny NFZ	Obwieszczenie MZ (w. 26)	Testowano zastosowanie alternatywnego źródła danych dla wyznaczenia kosztów leków stosowanych w ramach SoC
Koszt monitorowania SoC: minimalny / maksymalny	559,30 PLN/rok	413,60 PLN/cykl (w. 27)	Średni wariant oszacowania / minimalny wariant oszacowania
		705,00 PLN/cykl (w. 28)	Średni wariant oszacowania / maksymalny wariant oszacowania
Uwzględnienie perspektywy społecznej	Nie	Tak (w. 29)	Miastenia jest chorobą generującą istotne koszty społeczne, dlatego w analizie wrażliwości uwzględniono koszty związane z bezrobociem i utraconą produktywnością pacjentów oraz ich opiekunów (rozdział 1.4.9), a także obniżenie użyteczności dla opiekunów osób chorych na miastenię (rozdział 1.3.7)
Użyteczności			
Użyteczność bazowa: wartość minimalna / maksymalna	0,686	0,644 (w. 30)	Testowano alternatywne (minimalną i maksymalną) wartości użyteczności bazowych (rozdział 1.3.7)
	0,686	0,739 (w. 31)	
Obniżenia użyteczności po wystąpieniu zdarzeń niepożądanych: minimalne / maksymalne	Tabela 14	-20% (w. 32) +20% (w. 33)	Testowano wartości o 20% mniejsze lub większe od przyjętych w analizie podstawowej wartości obniżenia użyteczności po wystąpieniu zdarzeń niepożądanych
Długość trwania zdarzeń niepożądanych wpływających na obniżenie użyteczności: minimalna / maksymalna	Tabela 14	-20% (w. 34) +20% (w. 35)	Testowano długości trwania zdarzeń niepożądanych (i związanego z nimi obniżenia użyteczności) o 20% krótsze lub dłuższe od tych przyjętych w analizie podstawowej

1.5.2. Parametry testowane w probabilistycznej analizie wrażliwości

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

z niepewności na poziomie oszacowań parametrów modelu (tzw. niepewność drugiego rodzaju – *2nd order uncertainty*), a nie ze zmienności między poszczególnymi pacjentami (niepewność pierwszego rodzaju – *1st order uncertainty*).

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

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

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

Tabela 34. Zestawienie parametrów testowanych w probabilistycznej analizie wrażliwości

Parametr	Średnia	Rozkład PSA	Rozrzut
Rozkład pacjentów w kategoriach odpowiedzi MG-ADL	Tabela 4	Dirichleta	w oparciu o dane z badania – dostępne w modelu Excel
Rozkład ciągły zmiany wyników MG-ADL	Tabela 5	Normalny	w oparciu o dane z badania – dostępne w modelu Excel
Wskaźniki przerwania leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Odsetek zaostreżeń wśród ogółu zdarzeń klinicznych	92,16%	Beta	SE = 0,038
Parametry regresji – częstość zdarzeń klinicznych	Tabela 6	Normalny	Dekompozycja Cholesky'ego – dostępne w modelu Excel
Parametry regresji – użyteczności stanów zdrowia	Tabela 12	Normalny	
Odsetki pacjentów stosujących poszczególne leki składające się na SoC	Tabela 21	Beta	w oparciu o dane z badań – dostępne w modelu Excel
Częstość zdarzeń niepożądanych	Tabela 11	Beta	w oparciu o dane z badań – dostępne w modelu Excel

1.6. Analiza progowa

Próg opłacalności jest maksymalnym akceptowanym kosztem uzyskania jednostki wyniku zdrowotnego.

Zgodnie z komunikatem Prezesa AOTMiT z 3 listopada 2025 r., wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego

roku życia skorygowanego o jakość wynosi 244 821 PLN/QALY [3].

W analizie progowej wyznaczono cenę progową opakowań jednostkowych produktu leczniczego Ultomiris®. Przez cenę progową rozumie się cenę zbytu netto ocenianej interwencji, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, przy zastosowaniu rawulizumabu w dodaniu do terapii standardowej, jest równy wysokości progu opłacalności. Zgodnie z *Wymaganiami minimalnymi* [73] wyniki analizy progowej przedstawiono względem analizy podstawowej oraz każdego wariantu deterministycznej analizy wrażliwości.

1.7. Wyniki analizy ekonomicznej

1.7.1. Zestawienie kosztów i konsekwencji

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

Tabela 35. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych

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

1.7.1.1. Wariant z RSS

Tabela 36. Zestawienie kosztów – perspektywa płatnika publicznego, wariant z RSS

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

1.7.1.2. Wariant bez RSS

Tabela 37. Zestawienie kosztów – perspektywa płatnika publicznego, wariant bez RSS

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

1.7.2. Analiza podstawowa

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

Tabela 38. Wyniki analizy ekonomicznej, porównanie rawulizumab + SoC vs. SoC

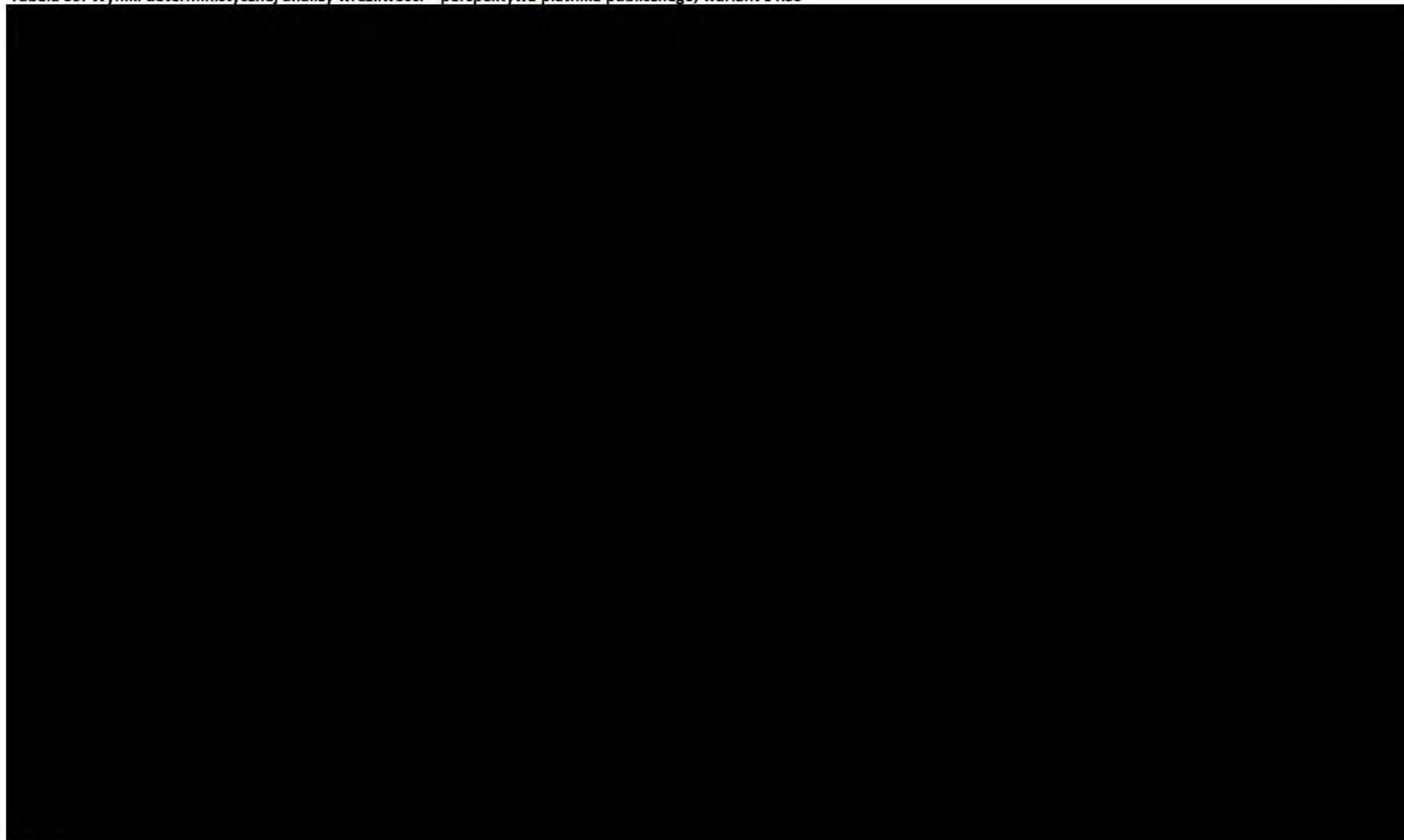
Parametr	Rawulizumab + SoC	SoC	Różnica
Wariant z RSS			
Koszty całkowite [PLN]			
Całkowite QALY			
ICUR (rawulizumab + SoC vs. SoC) [PLN/QALY]			
Cena progowa produktu Ultomiris® [PLN]			
Wariant bez RSS			
Koszty całkowite [PLN]			
Całkowite QALY			
ICUR (rawulizumab + SoC vs. SoC) [PLN/QALY]			
Cena progowa produktu Ultomiris® [PLN]			

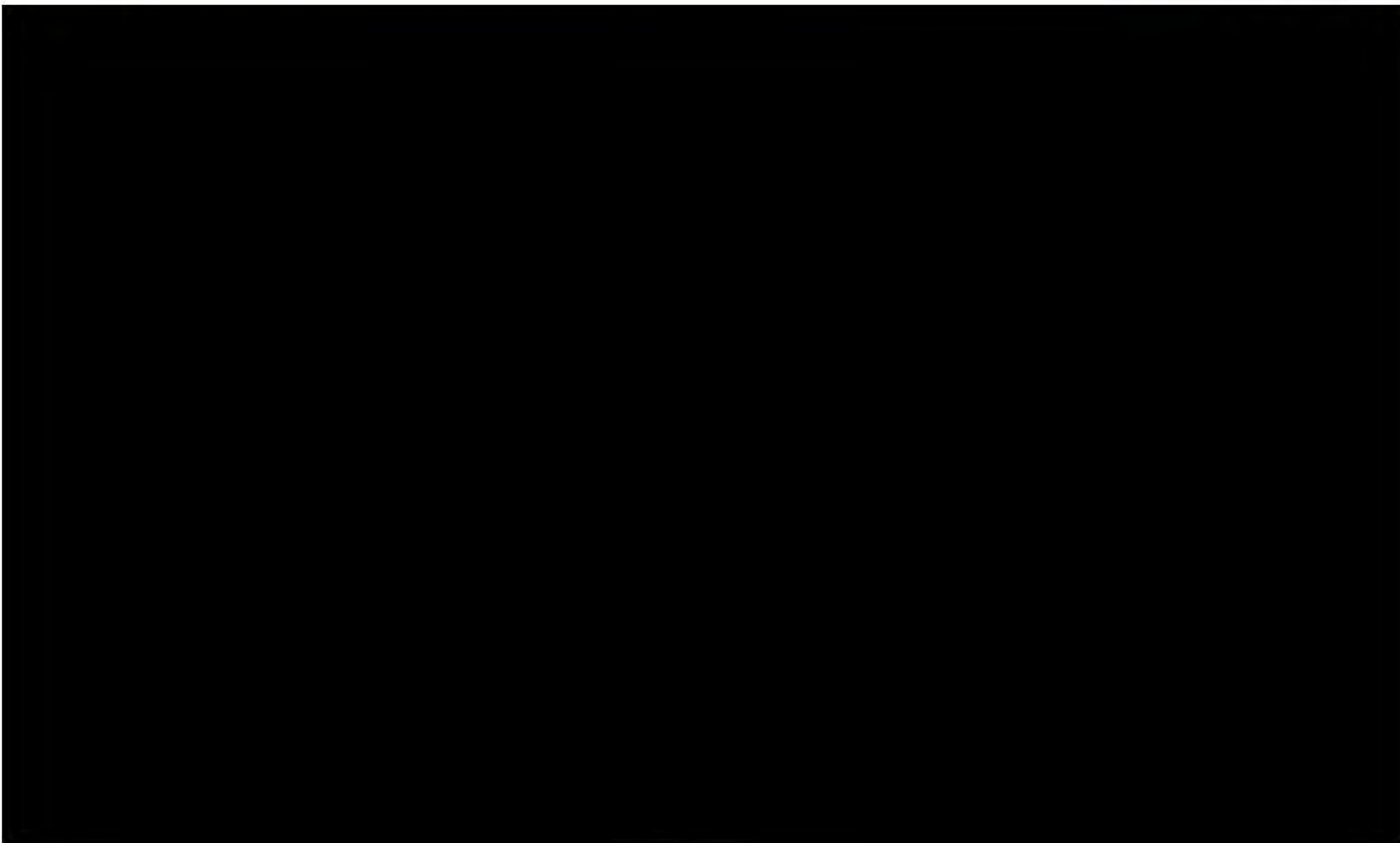
1.7.3. Deterministyczna analiza wrażliwości

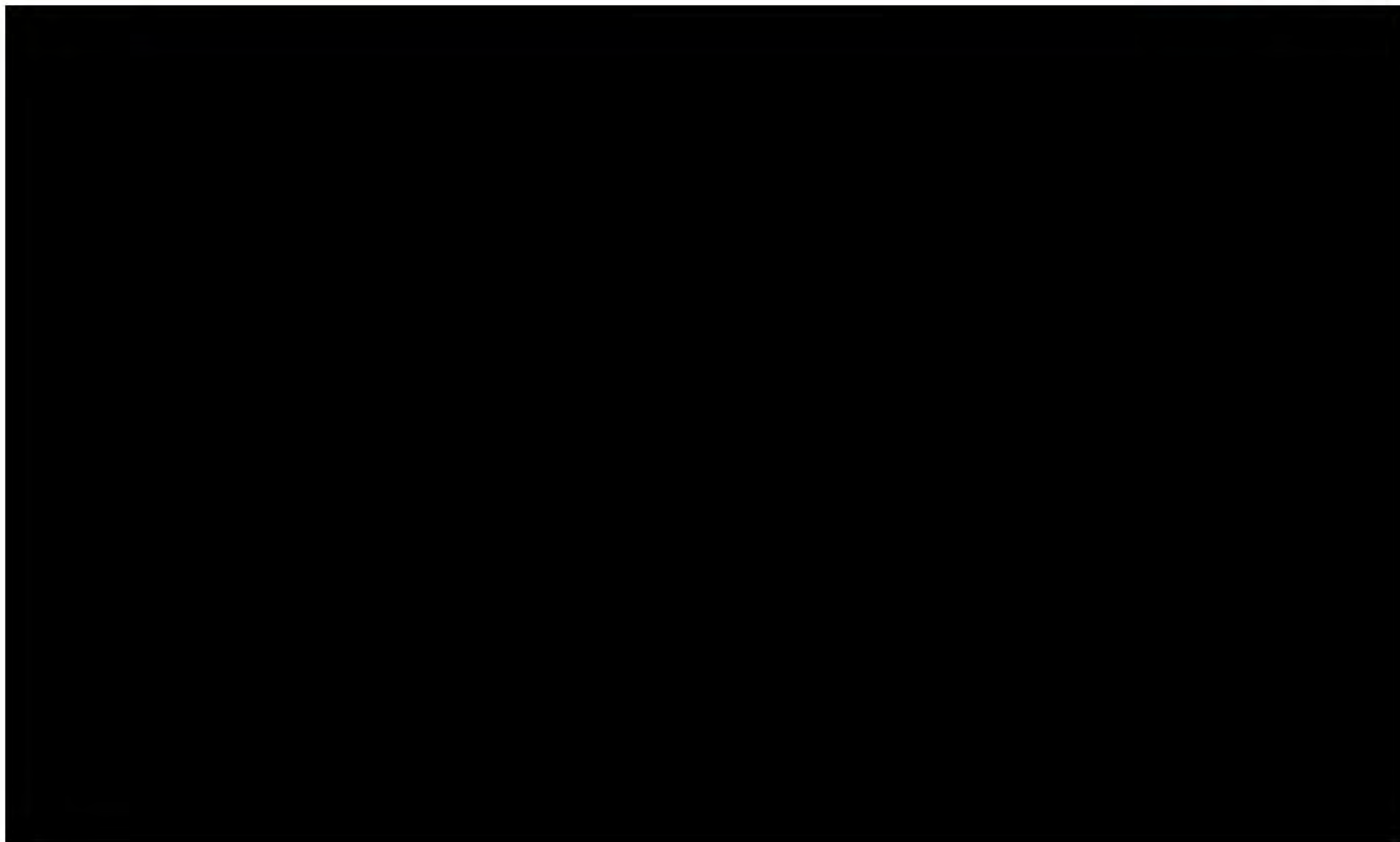
W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której testowano skrajne wartości parametrów analizy. Opis wariantów analizy wrażliwości zamieszczono w rozdziale 1.5.1.

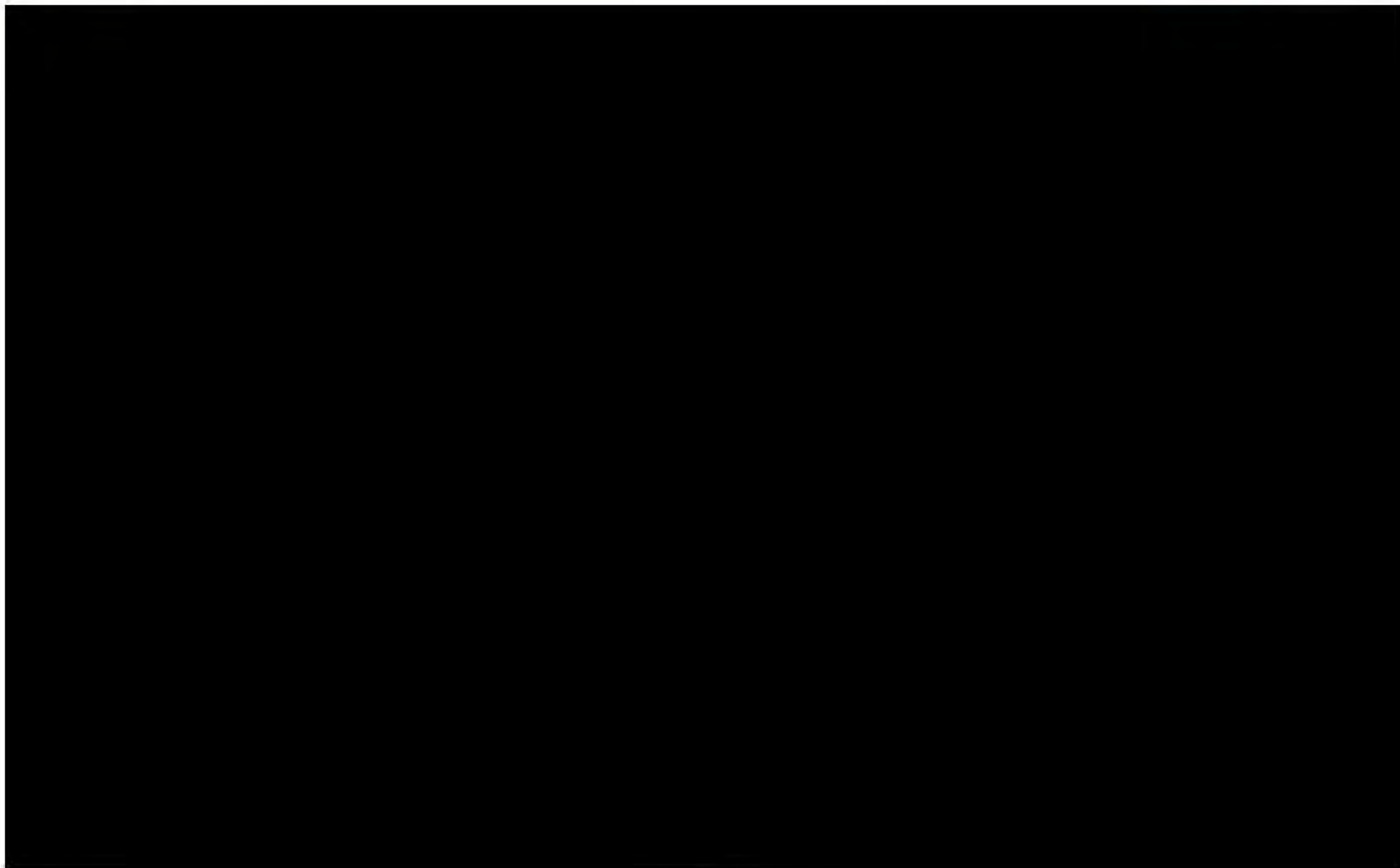
Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono poniżej w formie tabelarycznej dla wariantów z uwzględnieniem RSS i bez uwzględnienia RSS.

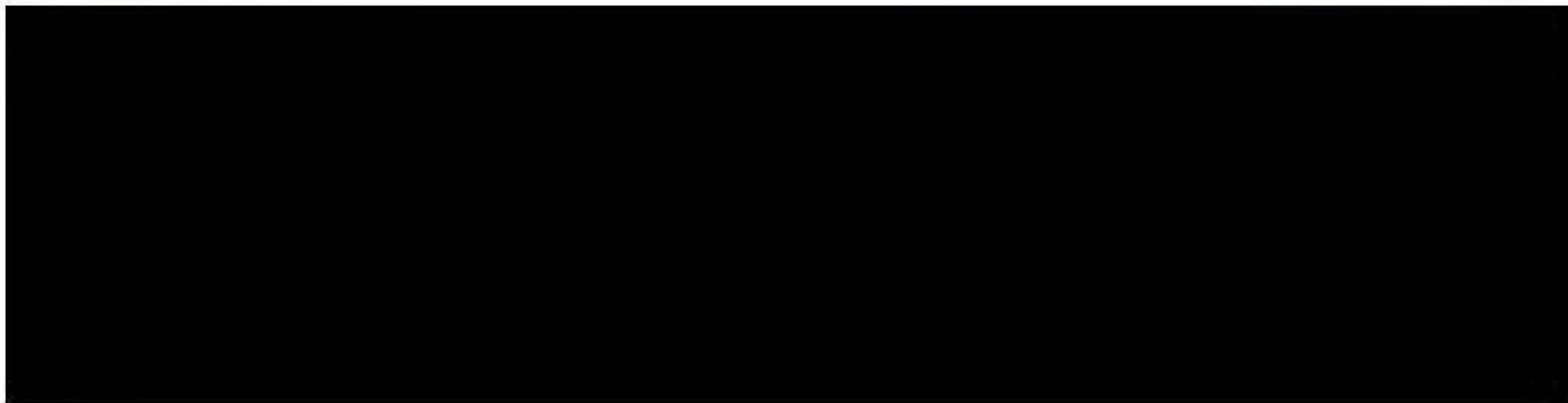
Tabela 39. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego, wariant z RSS











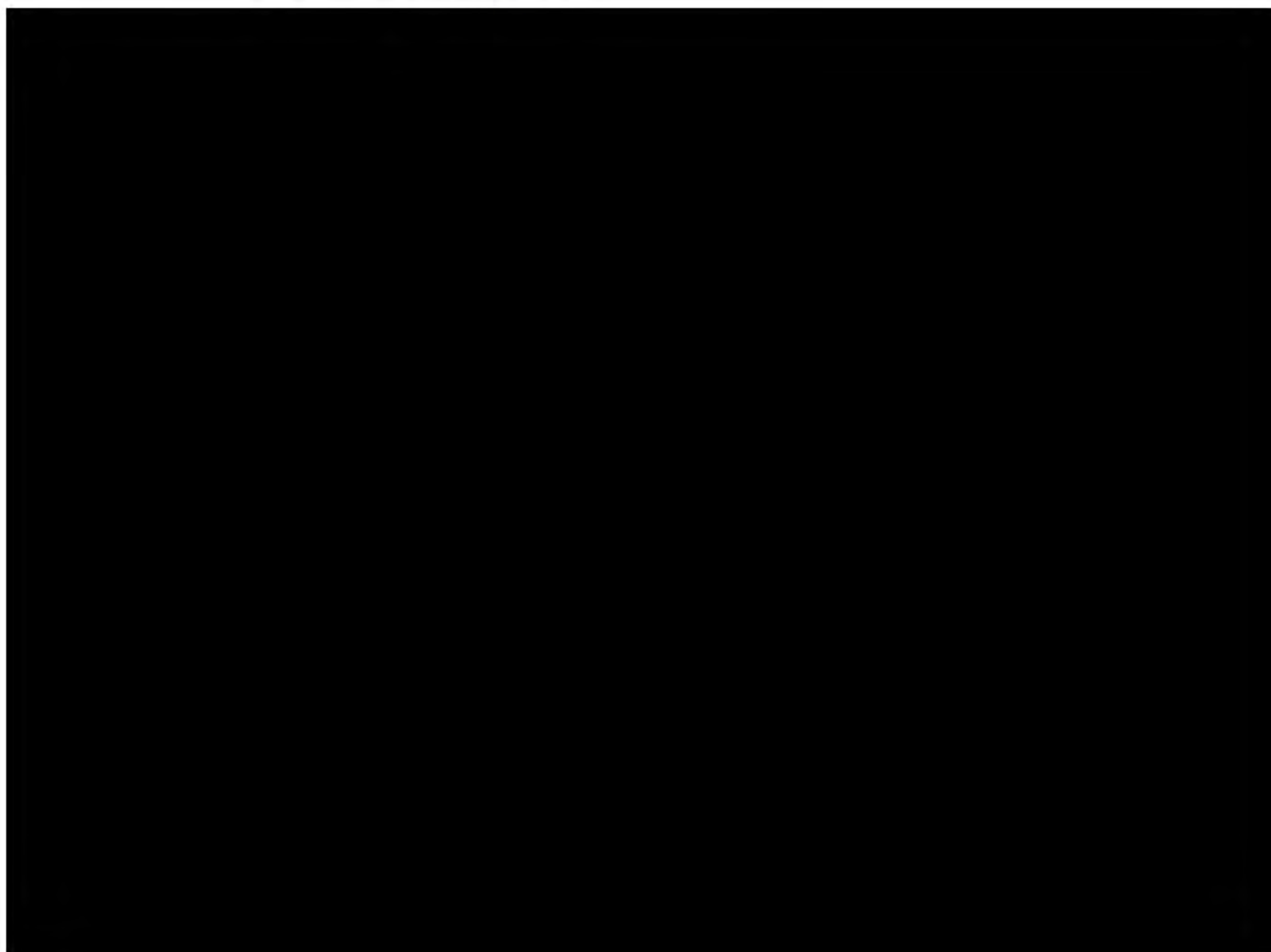
1.7.4. Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

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

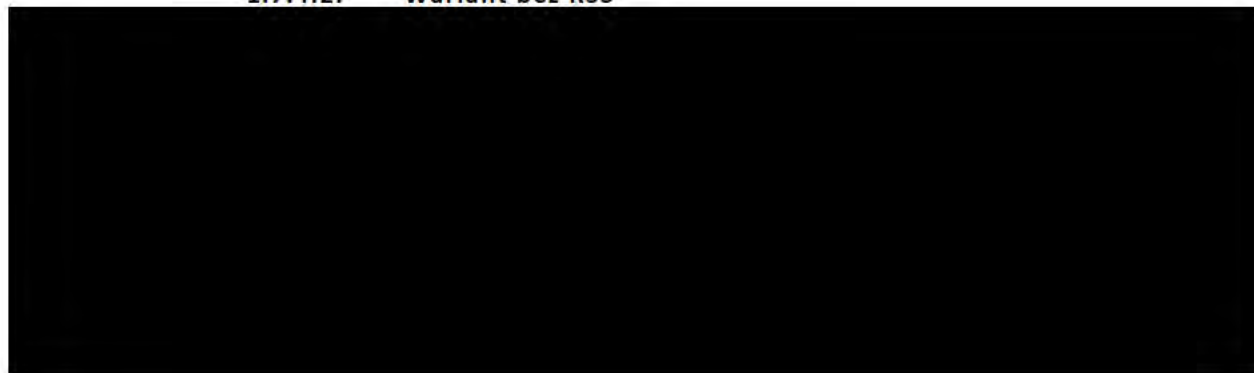
Zakres testowanych parametrów zamieszczono wcześniej w rozdziale 1.5.2.

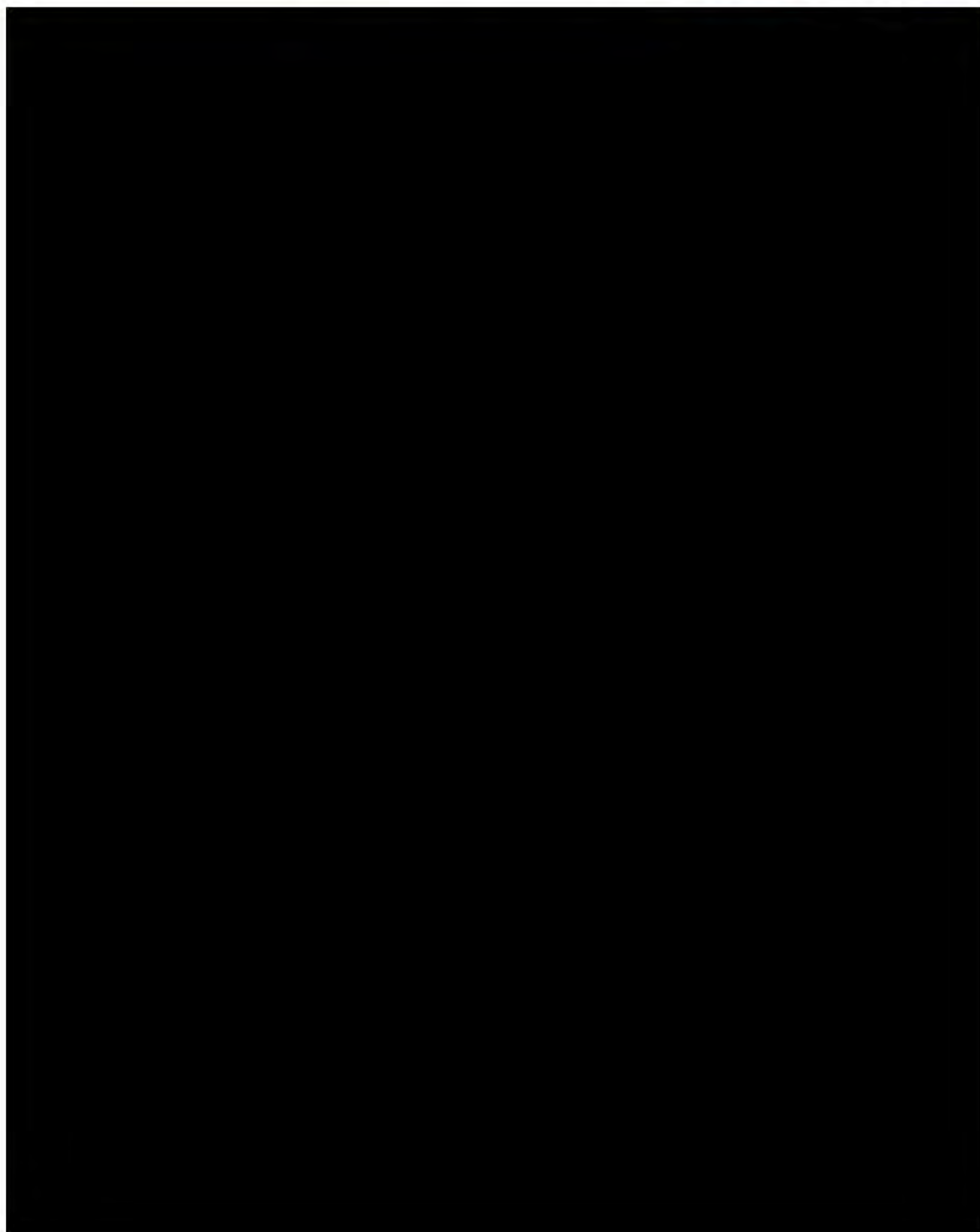
1.7.4.1. Wariant z RSS





1.7.4.2. Wariant bez RSS





1.8. Ograniczenia

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

- Analizę ekonomiczną przeprowadzono w dożywotnym horyzoncie, co wynika z charakteru analizowanego problemu zdrowotnego i jest zgodne z wytycznymi AOTMiT. Horyzont analizy ekonomicznej przekracza okres obserwacji w badaniach, co wiąże się z niepewnością dotyczącą długookresowej skuteczności. Niemniej jednak, niepewność co do długoterminowego efektu leczenia rawulizumabem (RAV) nie stanowi znaczącego ograniczenia analizy, z uwagi na kontynuację badania CHAMPION MG podczas fazy *extension* (CHAMPION OLE), która potwierdza utrzymywanie się skuteczności RAV w czasie, zarówno w zakresie poprawy czynności dnia codziennego (MG-ADL), redukcji nasilenia objawów (QMG), jak i poprawy jakości życia pacjentów. Dodatkowo, faza *extension* wykazała trwałe ograniczenie stosowania glikokortykosteroidów oraz zmniejszenie częstości występowania zaostrzeń choroby, wymagających stosowania terapii ratunkowej, co potwierdza długoterminowe korzyści kliniczne terapii rawulizumabem [37].
- Kluczowe dane do modelu opierały się na wynikach badania CHAMPION MG. Zgodnie z charakterem dostępnych długoterminowych danych dla rawulizumabu założono, iż wyniki MG-ADL uzyskane w trakcie pierwszych sześciu miesięcy terapii zostaną utrzymane na stałym poziomie [37, 85]. Natomiast z uwagi na brak długoterminowych danych empirycznych dotyczących trajektorii MG-ADL w przypadku terapii standardowej, przyjęto dla tych pacjentów stopniowy roczny wzrost MG-ADL o 0,5 pkt, do osiągnięcia maksymalnego wyniku wynoszącego 21 pkt. Dla pacjentów, którzy przerwali stosowanie rawulizumabu, zwiększanie się poziomu MG-ADL rozpoczyna się po roku od dyskontynuacji leczenia. Założenia te szczegółowo testowano w ramach analizy wrażliwości (warianty 12-17); sprawdzono także scenariusz, który zakłada, że pacjenci stosujący terapię standardową powracają do wyjściowej wartości MG-ADL po upływie 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia lub po roku od przerwaniu stosowania (wariant 18).

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

1.9. Dyskusja i wnioski końcowe

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

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

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

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

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

Skuteczność i bezpieczeństwo rawulizumabu w leczeniu pacjentów z gMG i anty-AChR oceniana była w ramach wieloośrodkowego badania klinicznego III fazy z randomizacją i podwójnie ślepą próbą – CHAMPION MG. Dodatkowo długoterminową skuteczność rawulizumabu potwierdzono w przedłużonej fazie badania [37, 86]. W badaniu CHAMPION MG odpowiedź kliniczną u pacjenta według łącznej punktacji w skali MG-ADL definiowano jako poprawę o co najmniej 3 punkty. Odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną w 26. tygodniu był wyższy w grupie rawulizumabu w porównaniu do komparatora (SoC). Szybka poprawa w zakresie MG-ADL odzwierciedlała zdolność do szybkiego odzyskania sprawności w rutynowych czynnościach. Należy również podkreślić, iż terapia bez rawulizumabu (SoC) w docelowej populacji chorych związana była z wyższymi odsetkami pacjentów, u których konieczne było zastosowanie terapii ratunkowej: podczas fazy randomizowanej badania u 12 pacjentów (13% pacjentów; 19 zdarzeń) zastosowano terapię ratunkową, natomiast podczas okresu *extension* (SoC -> RAV+SoC) liczba zastosowanych terapii ratunkowych spadła do 4 zdarzeń (4% pacjentów). Korzystny wpływ na zmniejszenie częstości występowania pogorszenia stanu klinicznego, a tym samym zmniejszenia zastosowania terapii ratunkowej, generuje mniejsze obciążenie chorobą dla systemu opieki zdrowotnej. Najczęściej stosowaną terapią ratunkową wśród pacjentów z pogorszeniem stanu klinicznego w przebiegu uogólnionej miastonii były dożyłne immunoglobuliny, których ciągła dostępność dla polskich pacjentów jest niepewna, ze względu na ich deficytowy charakter. Pacjenci mają dostęp do terapii ludzkimi immunoglobulinami dożylnymi i podskórnymi w ramach trzech programów lekowych (B.17.; B.62.; B.67.), ale wg konsultanta krajowego w dziedzinie immunologii klinicznej faktycznie dostęp ten jest ograniczony ze względu na niedobory immunoglobulin na rynku polskim. Zmusza to lekarzy do stosowania nieoptymalnych terapii u tych pacjentów, którzy mają jakąkolwiek alternatywę. Otrzymują inny lek lub mniejsze dawki, po to, żeby zaoszczędzić immunoglobuliny dla tych pacjentów, dla których ich podanie jest warunkiem przeżycia [76]. Biorąc pod uwagę powyższe, zmniejszenie zastosowania terapii ratunkowej immunoglobulinami u chorych z miastenią leczonych rawulizumabem będzie miało również pozytywny wpływ na pacjentów z innymi chorobami w sytuacjach zagrożenia życia (większa liczba immunoglobulin dla tych pacjentów np. dla chorych z pierwotnymi niedoborami odporności).

Przy nasilonych objawach choroby, które trudno poddają się leczeniu lekami, które obecnie pacjenci z miastenią mają do dyspozycji (leki objawowe oraz leki immunosupresyjne), jakość życia chorego jest gorsza (tzn. kłopoty z mówieniem, osłabienie mięśni nóg, itp.). Ponadto leczenie GKS powoduje wiele skutków ubocznych, a dla większości chorych z gMG jest czasem niezbędne przez wiele lat, a nawet dożywotnio [25]. Stosowanie rawulizumabu przyczynia się do ograniczenia przewlekłego stosowania glikokortykosteroidów (GKS) u pacjentów z miastenią. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL dla leku Ultomiris® [23], podczas fazy *extension* (po 60 tyg.) do badania CHAMPION MG prawie połowa pacjentów (47,8%) stosujących rawulizumab zgłosiła zmianę przyjmowanych leków immunosupresyjnych (28,0% zmniejszyło dobową dawkę kortykosteroidów, 6,2% zaprzestało leczenia kortykosteroidami).

Retrospektywna analiza 140 pacjentów z bazy danych IQVIA PharMetrics Plus z lat 2006-2022, którzy otrzymywali ciągłe leczenie inhibitorami C5 (do tej kategorii zalicza się rawulizumab), wykazała zmniejszenie zużycia

kortykosteroidów. W szczególności, odsetek pacjentów stosujących prednizon w wysokich dawkach (dawka dobową > 10 mg/dziennie) zmniejszył się z 50% do 35%, a w całej grupie pacjentów wielkość dziennej dawki dobowej zmniejszyła się o 40%. Co więcej, zaobserwowano też zmniejszenie liczby zaostrzeń choroby o 76% i przełomów miastenicznych o 67% w badanej grupie w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia stosowania inhibitorów C5 [42]. Ta analiza danych dotyczących roszczeń w USA ilustruje duże obciążenie długotrwałym stosowaniem kortykosteroidów w dużych dawkach u pacjentów z gMG oraz duże obciążenie chorobami współistniejącymi. W badanej populacji 25% pacjentów przyjmowało długotrwałe kortykosteroidy. Długotrwałe stosowanie kortykosteroidów zwiększyło u pacjentów z miastenią ryzyko wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych (9,8%), chorób układu krążenia (5,6%), cukrzycy typu 2 (5,3%), osteoporozy (5,0%) czy otyłości (4,5%) [78]. Podobne wnioski związane z ryzykiem długotrwałego stosowania wysokich dawek kortykosteroidów zaobserwowano w badaniu Numajiri 2025 [62] obejmującym 2 107 pacjentów z nowo rozpoznaną miastenią w Japonii. U osób leczonych wysokimi dawkami kortykosteroidów ($\geq 7,5$ mg/dzień) stwierdzono istotnie większe ryzyko długotrwałych hospitalizacji (OR 1,83; 95% CI: 1,18-2,85) oraz poważnych powikłań, takich jak cukrzyca, osteoporoza (w tym złamania), zaburzenia neuropsychiatryczne lub sepsa. Ponadto pacjenci wymagali częstszych terapii ratunkowych w porównaniu z tymi leczonymi niskimi dawkami kortykosteroidów – IVIg (34,8% vs. 15,3%) i plazmaferezy (16,2% vs. 8,2%) – oraz generowali większe obciążenie systemu opieki zdrowotnej [62]. Wyniki te podkreślają potrzebę stosowania terapii pozwalających na zmniejszenie dawek kortykosteroidów, takich jak Ultomiris®, które mogą ograniczyć ryzyko powikłań i zmniejszyć wykorzystanie kosztownych procedur ratunkowych.

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

Miastenia jest chorobą o znaczącym wpływie na produktywność i obciążenie społeczno-ekonomiczne, co potwierdzają liczne badania. W pracy Dewilde 2025 [21] wykorzystującej dane z międzynarodowego rejestru MyRealWorld-MG (obejmującym 1049 pacjentów i opiekunów) oszacowano średnie roczne straty produktywności na poziomie 16 630 GBP na osobę, z czego 84% dotyczyło pacjentów. Wraz ze wzrostem nasilenia objawów (MG-ADL ≥ 10 pkt) koszty rosły ponad trzykrotnie – od 7 884 GBP w łagodnej postaci do 30 016 GBP w ciężkiej. U pacjentów z ciężką gMG częściej obserwowano konieczność rezygnacji z pracy lub długotrwałych zwolnień chorobowych, a także większe zaangażowanie opiekunów. Wykazano, że opiekunowie pacjentów z ciężką miastenią ponosili 11,9 razy większe straty produktywności niż opiekunowie osób z łagodną postacią choroby, głównie w wyniku zmniejszenia wymiaru godzin pracy lub całkowitej rezygnacji z zatrudnienia [21]. Równoległe badanie Dewilde 2025 [22] dotyczące obciążenia 69 opiekunów z rejestru Caregiver Burden-MG potwierdziło istotny wpływ miastении na aktywność zawodową opiekunów chorych – 25% musiało ograniczyć czas pracy, a część całkowicie z niej zrezygnowała. Wysokie obciążenie opiekunów korelowało z pogorszeniem jakości życia oraz występowaniem stresu i zmęczenia, co dodatkowo zwiększa ryzyko absencji zawodowej i utraty dochodów [22]. Wyniki analizy Lehnerer 2025 [43] opartej na danych 2410 pacjentów z gMG z niemieckich rejestrów wykazały ponadto, że chorzy wymagający intensywnego leczenia ratunkowego generowali najwyższe koszty hospitalizacji oraz najwięcej dni absencji w pracy – średnio 168 dni w pierwszym roku od rozpoznania u pacjentów wymagających intensywnego leczenia ratunkowego, w porównaniu do 79 dni u pacjentów leczonych standardowo i 21 dni u pacjentów bez leczenia związanego z MG. Pobyt na oddziale intensywnej terapii dodatkowo zwiększał koszty systemowe [43].

Wszystkie omówione powyżej badania jednoznacznie wskazują, że cięższy przebieg choroby i brak kontroli objawów prowadzą do istotnych strat ekonomicznych zarówno bezpośrednich (koszty hospitalizacji i drogich procedur ratunkowych), jak i pośrednich (utrata produktywności pacjentów i opiekunów), a także obciążenia systemu ochrony zdrowia i ubezpieczeń społecznych. Wdrożenie terapii rawulizumabem dla pacjentów [REDACTED] może pomóc ograniczyć te koszty, poprawić zdolność do pracy pacjentów i ich opiekunów oraz zmniejszyć istniejące obciążenie finansowe.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Należy jednak podkreślić, że obecny system oceny technologii medycznych w Polsce nie uwzględnia specyfiki chorób rzadkich, tym samym brak jest specyficznych kryteriów refundacyjnych dla leków stosowanych w chorobach rzadkich [2, 84]. Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość, ustalonego w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca (PKB *per capita*), a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt uzyskania dodatkowego roku życia jest jednym z 13 kryteriów branych pod uwagę przy podejmowaniu przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji, a także jednym z 7 kryteriów branych pod uwagę w trakcie negocjacji cenowych z Komisją Ekonomiczną [84].

Należy zauważyć, że leki sieroce stosowane w chorobach rzadkich niejednokrotnie znacznie przekraczają próg efektywności kosztowej zapisany w ustawie refundacyjnej (por. załącznik 2.7), co wynika ze specyfiki chorób rzadkich, w tym między innymi bardzo ograniczonej liczebności populacji [72, 71].

Od wielu lat w przestrzeni publicznej pojawiają się opinie, że próg opłacalności kosztowej w przypadku leków stosowanych w chorobach rzadkich powinien być zdefiniowany inaczej niż dla wszystkich chorób i procedur [68, 46, 67, 41]. O zniesienie progu opłacalności w przypadku terapii chorób rzadkich (których zachorowalność nie przekracza więcej niż 1 przypadek na 50 000 mieszkańców lub którą dotknięte jest nie więcej niż 700 osób w kraju) bezskutecznie apelował w 2014 roku Parlamentarny Zespół ds. Chorób Rzadkich oraz Parlamentarny Zespół ds. Onkologii.

W dniu 24 sierpnia 2021 r., Uchwałą nr 110 został przyjęty Plan dla Chorób Rzadkich, który zakłada zmiany w ścieżce oceny terapii leków sierocych [71]. Autorzy wskazali, że „niespełnienie kryterium progu efektywności kosztowej niekoniecznie powoduje brak refundacji, jednak istotnie utrudnia proces negocjacji cenowych, które nie mogą odnosić się do relacji kosztów do korzyści klinicznych określonych możliwie najbardziej uniwersalnie (a nie specyficznie dla danej choroby) z wykorzystaniem kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość” [71]. Zgodnie ze wspomnianym Planem, w celu zachowania kontekstu negocjacyjno-decyzyjnego, do dnia 30 czerwca 2023 r. planowane jest określenie i wprowadzenie do ustawy o refundacji wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) dla leków zarejestrowanych do stosowania w chorobach rzadkich [71].

W swojej wypowiedzi z 2018 roku dotyczącej finansowania leczenia chorób rzadkich, Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dr Roman Topór-Mądry podkreślił, że „kiedy analiza kliniczna z dużą siłą potwierdza skuteczność i bezpieczeństwo leczenia określoną częścią, stosunek kosztów do efektów wcale nie musi być decydujący przy wydawaniu rekomendacji” [67].

W latach 2015-2021, 58 leków o statusie leku sierociego otrzymało pozytywną Rekomendację Prezesa AOTMiT, a następnie zostało objętych refundacją we wnioskowanym wskazaniu. Informacja na temat wysokości ICUR była dostępna w przypadku 23 spośród nich [72]. Przeprowadzona analiza praktyki decyzyjnej w latach 2015-2021 (por. załącznik 2.7) pozwala zauważyć, że leki sierocze, charakteryzujące się wysoką wartością kliniczną, mogą uzyskać pozytywną rekomendację AOTMiT oraz pozytywną decyzję refundacyjną nawet w sytuacji kilkukrotnie przekroczonego progu efektywności kosztowej.

Wyniki przeprowadzonego w 2020 roku przeglądu literatury, stron krajowych agencji HTA i ministerstw zdrowia oraz doniesień medialnych, w celu oceny procesów refundacyjnych dla leków sierocych w innych niż Polska krajach (Unia Europejska, Australia, Kanada, Nowa Zelandia oraz Stany Zjednoczone), wskazują, że większość ocenianych krajów nie wprowadziła dotychczas żadnych rozwiązań w zakresie oceny leków sierocych, z wyjątkiem zniesienia lub ograniczenia wyników analizy ekonomicznej [41]. Należy jednak wskazać, iż w wybranych krajach UE zaczyna się wprowadzać do systemu refundacji odrębne kryteria dostosowane do specyfiki chorób rzadkich tj. wyższy próg opłacalności (UK, Szkocja, Walia), czy elementy wielokryterialnej analizy decyzyjnej [27, 41] (obecnie, jedynie w dwóch państwach – Rumunii i w Bułgarii – wielokryterialna analiza decyzyjna jest stosowana w pełnym wymiarze [41]).

Tabela 43. Ocena leków sierocych w UE [27]

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

Uwzględnienie dyskontowania w analizie ekonomicznej oznacza, że koszty i korzyści zdrowotne występujące w modelu wcześniej mają większą wagę, niż występujące w późniejszych latach. W przypadku terapii

stosowanych w leczeniu rzadkich, przewlekłych chorób bardziej prawdopodobne jest generowanie korzyści zdrowotnych w dłuższych okresach czasowych ze względu na dożywność i często postępujący charakter choroby [75]. W związku z powyższym, zastosowanie dyskontowania do interwencji, która wpływa na korzyści zdrowotne w horyzoncie kilku dziesięcioleci, tak jak ma to miejsce w przypadku produktu leczniczego Ultomiris®, powoduje, że efekty zdrowotne w długim okresie zostają silnie zredukowane, co ma istotny wpływ na wyniki analizy ekonomicznej.

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

Walidacja modelu

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

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

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

Wnioski końcowe

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

Mimo relatywnie niedużej liczby chorych, obciążenie systemu opieki zdrowotnej spowodowane miastenią jest znaczące, w szczególności ze względu na potrzebę prowadzenia leczenia immunosupresyjnego, leczenia prowadzonego w warunkach szpitalnych, a także występowanie ciężkich zaostrzeń choroby oraz ryzyko śmierci w razie wystąpienia przełomu miastenicznego. U pacjentów w przebiegu ww. zdarzeń stosowane są kosztowne immunoglobuliny dożylne (IVIG) lub plazmaferezy (PE). Średnia długość hospitalizacji pacjentów z miastenią jest dłuższa niż w przypadku hospitalizacji z innych przyczyn [25].

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

że obecny system oceny technologii medycznych w Polsce nie uwzględnia specyfiki chorób rzadkich, jednak przyjęty w 2021 roku *Plan dla Chorób Rzadkich* zakłada zmiany w ścieżce oceny terapii leków sierocych m.in. w zakresie progu efektywności kosztowej dla tych leków [71]. Miastenia jest określana jako choroba rzadka [25]. Efektywność kosztowa rawulizumabu (leku o udowodnionej skuteczności w terapii miastenii), zgodnie z *Planem dla Chorób Rzadkich*, powinna być zatem rozpatrywana w kontekście wyższej od przyjętej obecnie wartości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce.

2. ZAŁĄCZNIKI

2.1. Świadczenia związane z kwalifikacją i monitorowaniem do programu lekowego

2.1.1. Badania wykonywane w ramach porady ambulatoryjnej

W analizie przyjęto, że następujące badania przy kwalifikacji do leczenia oraz monitorujące leczenie pacjentów w programie lekowym będą wykonywane w ramach porady ambulatoryjnej „W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu” [58] (obejmujące również wykonanie badań laboratoryjnych):

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

2.1.2. Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę wybranych świadczeń z *Katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych* [57] na podstawie których dokonano kalkulacji kosztów świadczeń realizowanych w ramach kwalifikacji i monitorowania do proponowanego programu lekowego [70]. W obliczeniach kosztów jednostkowych przyjęto średnią cenę 1 punktu w wysokości 1,88 PLN [54].

Tabela 44. Charakterystyka wybranych świadczeń z katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych

Kod produktu	Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Wartość punktowa	Koszt [PLN]	Szczegóły
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	82,72	zgodnie z definicją świadczenia
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75	141,00	konieczne wykazanie co najmniej 3 procedur z listy W1
5.30.00.0000013	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	133	250,04	konieczne wykazanie co najmniej 3 procedur z listy W1 oraz co najmniej jednej procedury z listy W2

2.1.3. Wyceny punktowe

W obliczeniach kosztów jednostkowych porad ambulatoryjnych i badań wykonywanych w ramach tych porad, a także świadczeń związanych z programem lekowym oraz hospitalizacji przyjęto średnie ceny 1 punktu na podstawie *Informatora o umowach NFZ* [54] (analizowano ceny kontraktów na rok 2026 we wszystkich województwach (stan na maj 2026 r.). Zestawienie wycen punktowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 45. Wyceny punktowe przyjęte w analizie

Kategoria kosztów	Kod i nazwa produktu kontraktowanego	Sumaryczna wielkość kontraktu	Sumaryczna kwota kontraktu [PLN]	Cena produktu [PLN]
Wizyty i badania diagnostyczne	02.1220.001.02 - ŚWIADCZENIA W ZAKRESIE NEUROLOGII	130 901 289,94	246 471 649,79	1,88

Kategoria kosztów	Kod i nazwa produktu kontraktowanego	Sumaryczna wielkość kontraktu	Sumaryczna kwota kontraktu [PLN]	Cena produktu [PLN]
Świadczenia związane z wnioskowanym programem lekowym	03.0000.457.02 PROGRAM LEKOWY - LECZENIE CHORYCH Z UOGÓLNIONĄ POSTACIĄ MIASTENII	484 999,49	903 616,11	1,86

2.2. Masa ciała pacjentów z miastenią w Polsce

Zgodnie z odnalezionymi danymi epidemiologicznymi, stosunek kobiet do mężczyzn wśród chorych na miastenię w Polsce wyniósł w 2018 roku 1,62:1, co w przeliczeniu daje około 61,73% kobiet i 38,27% mężczyzn [79]. Blisko 70% pacjentów pierwsze objawy miastonii miało po ukończeniu 50 roku życia [79].

Średnia masa ciała pacjentów w badaniu CHAMPION MG [86] wyniosła w ramieniu rawulizumabu 91,6 kg przy średnim wieku pacjentów wynoszącym 58 lat (dla całej populacji objętej badaniem było to, odpowiednio, 91,2 kg i 55,6 lat). Charakterystyka populacji w badaniu wskazuje jednak, że kobiety stanowiły 51% pacjentów w badaniu. Ponadto pacjenci z Europy stanowili 37% badanej populacji, podczas gdy 46% byli to mieszkańcy Ameryki Północnej.

Zgodnie ze zidentyfikowanym opracowaniem, przeciętna masa ciała mieszkańca Europy wynosi 70,8 kg, podczas gdy mieszkańca Ameryki Północnej – 80,7 kg; w Europie 55,6% ludności ma nadwagę, zaś w Ameryce Północnej jest to 73,9% [87].

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

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

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

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

- *Stan Zdrowia Ludności Polski w 2009 r.* [31] – opracowanie Głównego Urzędu Statystycznego, zawierające najnowsze opublikowane dane na temat wzrostu dorosłych wg płci i grup wiekowych w Polsce. Późniejsze publikacje GUS zawierają wyłącznie dane na temat wzrostu dzieci w wieku do 15 lat;
- *Stan Zdrowia Ludności Polski w 2019 r.* [32] – opracowanie Głównego Urzędu Statystycznego, w którym odnaleziono odsetki mężczyzn i kobiet wg grup wiekowych w poszczególnych kategoriach BMI;
- *Narodowy Test Zdrowia Polaków z 2024 r.* [49] – publikacja serwisu Medonet, prezentująca wyniki internetowego badania przeprowadzonego na reprezentatywnej grupie 150 tysięcy Polaków, m.in. w zakresie BMI.

W obliczeniach uwzględniono odsetki 61,73% kobiet i 38,27% mężczyzn z miastenią w Polsce, a także – o ile było to możliwe – dane odnoszące się do pacjentów w wieku powyżej 50-60 lat (zgodnie z polskimi danymi epidemiologicznymi [79] i charakterystyką z badania CHAMPION MG [86]).

Średni wzrost

Dane na temat wzrostu pochodzą z opracowania *Stan Zdrowia Ludności Polski w 2009 r.* [31], czyli sprzed 14 lat, dlatego w analizie uwzględniono informacje o średniej wzroście w grupie wiekowej 40-49 (obecnie większość

z tych osób ma 50-59 lat). Średnia wzrostu kobiet wyniosła 165 cm, a mężczyzn – 178 cm. Średnia ważona odsetkami kobiet i mężczyzn wśród chorych na miastenię w Polsce to ok. 170 cm.

BMI – podejście 1 w oparciu o dane GUS

W załączniku do pracy *Stan zdrowia ludności Polski w 2019 r.* [32] (tabele IV32 i IV33) podano odsetki kobiet i mężczyzn w wieku 50-59 lat według kategorii BMI określonych jako:

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

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

Tabela 46. Kalkulacja średniego BMI pacjentów z miastenią w Polsce w oparciu o dane GUS

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

Należy zauważyć, że w polskim badaniu na temat jakości życia obejmującym 339 pacjentów z miastenią (niekoniecznie uogólnioną), podana charakterystyka BMI wśród włączonych do badania osób jest zbliżona do tej raportowanej przez GUS: 16,8% mężczyzn miało niedowagę lub wagę w normie (vs. 23,5% - dane GUS), a 79,5% - nadwagę lub otyłość (vs. 76,5% - dane GUS) [80]. Natomiast w grupie badanych kobiet, 46,4% miało niedowagę lub wagę w normie (vs. 39,9% - dane GUS), a 50,9% - nadwagę lub otyłość (vs. 60,1% - dane GUS) [80]. Dla ok. 3% badanych nie podano interpretacji ich BMI. Z uwagi na niespójność definicji populacji, względnie małą próbę badawczą oraz ograniczone informacje na temat BMI (tylko dwie rozpatrywane kategorie), ww. danych nie użyto

w kalkulacjach. Pozwalają one jednak zaobserwować względne podobieństwo między danymi dla ogólnej populacji Polski oraz dla chorych na miastenię, co stanowi dodatkową walidację przyjętego podejścia.

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

Dane z Narodowego Testu Zdrowia Polaków z 2024 roku [49] to najbardziej aktualne dostępne dane na temat BMI mieszkańców Polski. Ich wadą jest jednak brak możliwości wyznaczenia średniego BMI w grupie wiekowej 50-59 lat, lecz jedynie dla populacji ogólnej. W raporcie z badania podano, iż średnie BMI u kobiet wynosiło 25,9, zaś u mężczyzn – 27,9. Po uśrednieniu (z uwzględnieniem rozdziału płci wśród chorych na miastenię w Polsce), przeciętne BMI wyniosło 26,67.

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

Średnia masa ciała pacjentów z miastenią w Polsce

Skalkulowana średnia waga pacjentów z miastenią w Polsce wyniosła 77,29 kg w oparciu o dane GUS i 77,04 kg w oparciu o dane Medonet. Są to wartości znacznie mniejsze od zaobserwowanych w badaniu CHAMPION MG.

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

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

W modelu globalnym zaimplementowano jednak takie odsetki zgodne z badaniem CHAMPION MG [86] (jak już wskazano, miało ono nieco inną charakterystykę niż populacja polska), a także z innych dostępnych źródeł, w tym m.in. z analizy pacjentów z Wielkiej Brytanii przeprowadzonej przez CPRD.

Sprawdzono, że średnia masa ciała mieszkańca Wielkiej Brytanii wynosi 78,75 kg [61], zaś mieszkańca Stanów Zjednoczonych – 84,05 kg [24]. Uznano zatem, że dane z analizy CPRD dla pacjentów z Wielkiej Brytanii będą dobrze przybliżać rozkład masy ciała w polskiej populacji i użyto ich w analizie podstawowej (patrz rozdział 1.3.1). Z kolei dane na temat rozkładu masy ciała zgodnego z badaniem CHAMPION MG zbadano w ramach analizy wrażliwości.

2.3. Koszty leków stosowanych w ramach terapii standardowej

Zgodnie z publikacją *Sobieszczuk 2022* [86] oraz informacjami zamieszczonymi w poprzedniej analizie dla leku Ultomiris® ocenianej przez AOTMiT w 2024 roku [5], w ramach terapii standardowej w Polsce stosowane są następujące leki:

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

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

Tabela 47. Dawkowanie leków stosowanych w ramach terapii standardowej w leczeniu miastennii

Substancja czynna	Dawkowanie w miastennii	Źródła
Bromek pirydostygminy	Całkowita dawka dobową wynosi zwykle od 120 mg (2 tabletki) do 1200 mg (20 tabletek). Przyjęto średnią dawkę dobową 660 mg $(=(120+1200)/2)$.	[15]

Substancja czynna	Dawkowanie w miastении	Źródła
Kortykosteroidy – prednizon	Zazwyczaj stosowane dawki: 5 mg do 60 mg na dobę jako pojedyncza dawka lub w dawkach podzielonych, maksymalnie do 250 mg na dobę. Przyjęto średnią dawkę dobową 32,5 mg $(=(5+60)/2)$.	[16]
Kortykosteroidy – prednizolon	Encortolon: Zwykle od 5 mg do 60 mg na dobę, maksymalnie do 250 mg na dobę. Przyjęto średnią dawkę dobową 32,5 mg $(=(5+60)/2)$.	[13]
	Predasol: Schemat dawkowania "a" (duże): dawka 80-100 (max 250) mg na dobę lub 1,0-3,0 mg/kg m.c. na dobę. Przyjęto średnią dawkę dobową 90 mg $(=(80+100)/2)$.	[14]
Azatiopryna	Lek stosuje się w dawce dobowej od 1 do 3 mg/kg m.c. Przyjęto średnią dawkę dobową 2 mg/kg m.c. $(=(1+3)/2)$ i skalkulowano (na podstawie średniej masy ciała wynoszącej 77,29 kg – patrz rozdział 2.2), że wynosi ona ok. 154,6 mg.	[11]
Metotreksat	W podaniu podskórnym metotreksat stosuje się raz w tygodniu w dawce od 10 do 20 mg. Przyjęto średnią dawkę tygodniową 15 mg $(=(10+20)/2)$.	[60]
Mykofenolan mofetylu	Mykofenolan mofetylu stosuje się w dawkach od 1,5 g do 2,5 g na dobę. Przyjęto średnią dawkę dobową 2 000 mg $(=(1500+2500)/2)$.	[36]
Cyklosporyna	Na ogół we wskazaniach pozatransplantacyjnych stosuje się ok. 5 mg/kg m.c. cyklosporyny w dwóch podzielonych dawkach doustnych. Skalkulowano, że średnia dawka dobową wynosi ok. 386,4 mg.	[12]
Takrolimus	Średnia dobową dawkę takrolimusu wynosi 3 mg lub 0,1 mg/kg m.c. Przyjęto średnią dawkę dobową 3 mg.	[18]
Rytuksymab	Maksymalne dawki rytuksymabu: Leczenie inicjujące: 375 mg/m ² powierzchni ciała podawane co tydzień przez 4 kolejne tygodnie lub dwie dawki po 1 g w odstępie 2 tygodni. Leczenie podtrzymujące: 375 mg/m ² powierzchni ciała lub jedna dawka 500 mg, podawane w odstępie co najmniej 6 miesięcy. Przyjęto średnio 2,5 g/rok.	[53]
Cyklofosfamid	Dawka u dorosłych wynosi od 1 do 5 mg/kg m.c. Przyjęto średnią dawkę dobową 3 mg/kg m.c. i skalkulowano (na podstawie średniej masy ciała wynoszącej 77,29 kg – patrz rozdział 2.2), że wynosi ona ok. 231,9 mg.	[48]

Dane na temat kosztu leków zawierających poszczególne substancje czynne zaczerpnięto z wykazu leków refundowanych [51]. Należy podkreślić, że w analizie uwzględniono tylko te produkty, które zgodnie z ich wskazaniem rejestracyjnym lub pozarejestracyjnym mogą być stosowane w leczeniu miastении (włączając w to produkty, które mogą być stosowane w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych innych niż określonych w ChPL).

W przypadku dostępności do stosowania w miastении kilku produktów zawierających tę samą substancję czynną dokonano uśrednienia kosztów. Ponieważ z uwagi na dostępne dane o zużyciu zasobów rozpatrywano łącznie grupę pacjentów stosujących kortykosteroidy (prednizon lub prednizolon), czyli leki o różnym dawkowaniu, porównywanie wprost liczby zrefundowanych mg leku nie byłoby odpowiednie. Uwzględniono zatem średnie koszty ważone liczbą zrefundowanych dziennych dawek leków, obliczone na podstawie przedstawionych wcześniej zasad dawkowania oraz skalkulowanej liczby zrefundowanych mg poszczególnych leków w oparciu o dane z raportu refundacyjnego za luty 2026 roku [56]. Dla trzech leków zawierających takrolimus i dwóch leków zawierających metotreksat nie odnaleziono danych o kwocie refundacji w raporcie refundacyjnym, dlatego przyjęto dla nich zerowe udziały w danych grupach leków.

Analizując koszty poszczególnych produktów, zauważono rozbieżności pomiędzy kwotami dopłat NFZ za opakowania niektórych leków [51] względem kwot obliczonych na podstawie rzeczywistych danych z raportu refundacyjnego [56]. Uznano więc za zasadne obliczenie dwóch zestawów kosztów jednego dnia leczenia z zastosowaniem poszczególnych produktów:

- W oparciu o ich koszty z aktualnego wykazu leków refundowanych [51],

- W oparciu o rzeczywiste dane o ich kwocie refundacji z raportu refundacyjnego za styczeń-luty 2026 [56].

Wyniki kalkulacji przeprowadzonych zgodnie z opisaną powyżej metodologią przedstawiono w tabeli poniżej, natomiast szczegółowe obliczenia zostały umieszczone w arkuszu dołączonym do analizy BIA [47].

Tabela 48. Koszt jednego dnia leczenia z zastosowaniem leków stosowanych w ramach terapii standardowej w leczeniu miastonii

Kategoria leków	Koszt jednego dnia leczenia [PLN]				Łącznie
	Na podstawie wykazu leków refundowanych		Na podstawie raportu refundacyjnego NFZ		
	Płatnik	Pacjent	Płatnik	Pacjent	
AChEI (bromek pirydostrygminy)	8,35	0,35	8,47	0,23	8,70
Kortykosteroidy (prednizon i prednizolon)	1,46	1,76	2,39	0,83	3,22
Azatiopryna	1,59	0,20	1,64	0,15	1,79
Metotreksat	5,62	0,10	5,66	0,05	5,71
Cyklosporyna	20,62	0,50	20,76	0,36	21,12
Mykofenolan mofetylu	6,07	1,47	6,60	0,94	7,54
Cyklofosfamid	8,03	0,30	8,29	0,04	8,33
Rytuksymab	34,56	0,00	34,56	0,00	34,56
Takrolimus	11,81	0,31	11,89	0,23	12,12

2.4. Koszty immunoglobulin stosowanych dożylnie

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

W miastonii leczenie przetoczeniami immunoglobulin odbywa się w ramach programu lekowego B.67 „Leczenie immunoglobulinami chorób neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”. Ich koszt zaczerpnięto z aktualnego Wykazu leków refundowanych [51]. W refundacji w grupie limitowej 1066.0 „Immunoglobulinum humanum” dostępne są różne preparaty zawierające immunoglobuliny stosowane dożylnie w programie B.67. Koszt finansowania tych preparatów przez NFZ w przeliczeniu na 1 gram wyniósł 301,09 PLN [51].

Tabela 49. Średni koszt immunoglobulin dożylnych stosowanych w miastonii [51, 56]

Nazwa i postać leku	EAN	Liczba g / opak.	Limit finansowania za 1 g [PLN]	Kwota refundacji (I-II 2026)	Odsetek	Średni koszt NFZ za 1 g [PLN]
Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	5909990797868	5	303,37	616 635,0	1,34%	301,09
Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	5909990797875	10	303,37	1 890 080,0	4,12%	
Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml	5909990869572	2	297,65	372 456,0	0,81%	
Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml	5909990869657	4	297,65	1 053 969,8	2,30%	
Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml	5909990869541	1	297,65	67 796,7	0,15%	
Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml	5909991067380	10	297,65	3 050 158,0	6,65%	
HyQvia, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	5909991072896	10	297,65	887 293,0	1,93%	

Nazwa i postać leku	EAN	Liczba g / opak.	Limit finansowania za 1 g [PLN]	Kwota refundacji (I-II 2026)	Odsetek	Średni koszt NFZ za 1 g [PLN]
HyQvia, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	5909991072902	20	297,65	3 026 136,0	6,60%	
HyQvia, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	5909991072872	2,5	297,65	45 270,0	0,10%	
HyQvia, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	5909991072926	30	297,65	4 187 232,0	9,13%	
HyQvia, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	5909991072889	5	297,65	441 843,5	0,96%	
Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	5909990425143	1	303,37	510,2	0,00%	
Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	5909990425174	10	303,37	4 233 626,0	9,23%	
Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	5909990425181	20	303,37	2 417 805,0	5,27%	
Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	5909990425150	2,5	303,37	54 993,5	0,12%	
Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	5909990782208	30	303,37	2 918 375,8	6,36%	
Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	5909990425167	5	303,37	828 168,7	1,81%	
Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	5909990725793	10	303,37	2 695 785,0	5,88%	
Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	5909990725809	20	303,37	8 366 204,8	18,24%	
Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	5909990725823	2,5	303,37	27 584,8	0,06%	
Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	5909991078676	40	303,37	3 113 554,7	6,79%	
Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	5909990725786	5	303,37	400 628,0	0,87%	
Cuvitru, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml	5909991292874	4	297,65	1 423 428,0	3,10%	
Cuvitru, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml	5909991292881	1	297,65	107 165,4	0,23%	
Cuvitru, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml	5909991292898	2	297,65	703 033,2	1,53%	
Cuvitru, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml	5909991292904	8	297,65	2 926 648,0	6,38%	

2.5. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

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

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

Przeszukano następujące bazy medyczne:

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

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

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

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

2.5.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższej tabeli przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania rawulizumabu w leczeniu chorych z gMG.

Tabela 50. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych – strategie wyszukiwania w bazach medycznych

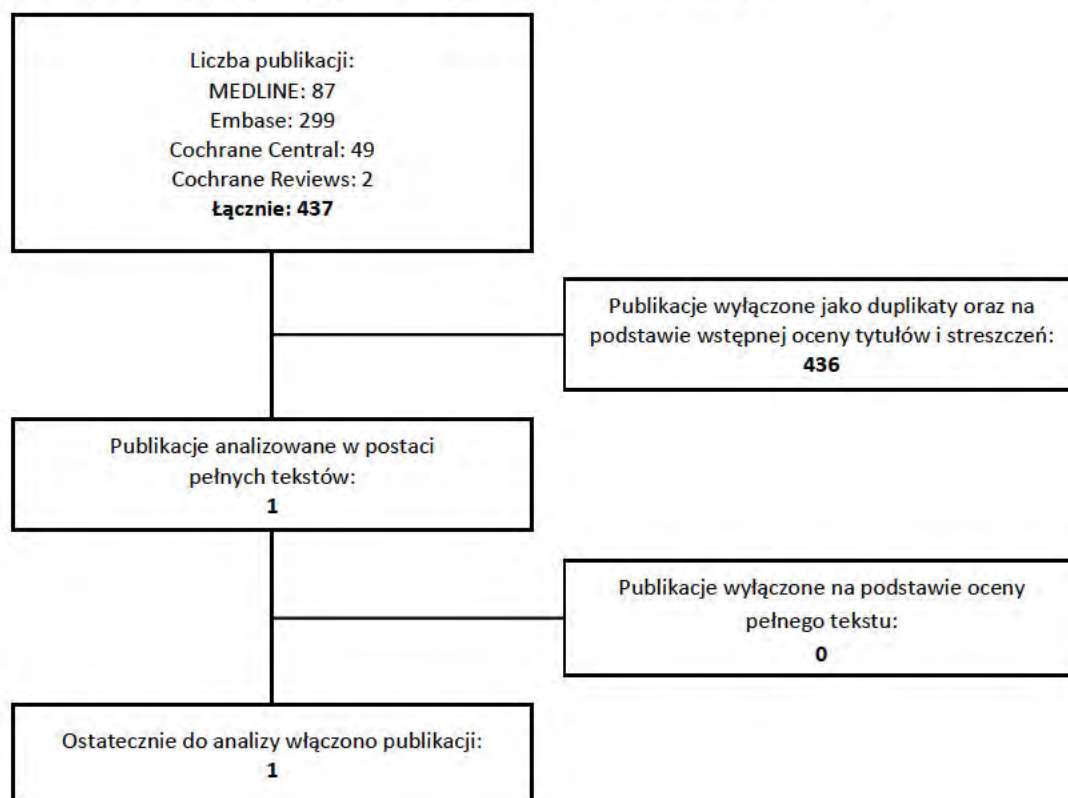
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania			
		MEDLINE	Embase	Cochrane Central	Cochrane Reviews
1.	ravulizumab/	0	1 692	5	0
2.	ravulizumab.af.	462	1 768	291	6
3.	("ALXN-1810" or "ALXN1810" or "ALXN1210" or "ALXN-1210" or "Ultomiris").af.	42	191	71	2
4.	1 or 2 or 3	464	1 770	299	6
5.	myasthenia gravis/	17 197	31 812	380	0
6.	("Myasthenia gravis" or gMG or "Generalized Myasthenia Gravis").af.	23 266	34 812	1 255	62
7.	5 or 6	23 266	34 812	1 255	62
8.	4 and 7	87	299	49	2

Data przeprowadzonego wyszukiwania: 12.05.2026 r.

2.5.2. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

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

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



2.5.3. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedną analizę ekonomiczną dla rawulizumabu, której charakterystykę przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 51. Publikacje dotyczące analiz ekonomicznych włączone do przeglądu

Publikacja	Cel	Metodyka i źródła danych	Wyniki
Parthan 2022 [65] (abstrakt konferencyjny)	Oszacowanie i porównanie bezpośrednich kosztów medycznych leczenia uogólnionej miastonii za pomocą rawulizumabu i ekulizumabu w Stanach Zjednoczonych	Analiza minimalizacji bezpośrednich kosztów medycznych z perspektywy płatnika publicznego w Stanach Zjednoczonych, przy założeniu jednakowej skuteczności rawulizumabu i ekulizumabu. Horyzont czasowy 20-letni, dyskonowanie kosztów na poziomie 3,0%. Uwzględniono koszty leków, zdarzeń klinicznych (zaostreżeń choroby lub przełomów miastenicznych) oraz zwiększonej śmiertelności w razie wystąpienia przełomu.	Wyniki analizy pokazały, że zastosowanie rawulizumabu w porównaniu do ekulizumabu <u>generuje oszczędności</u> na poziomie: 26,5% w ciągu pierwszych 3 lat, 29,6% w ciągu całego 20-letniego horyzontu czasowego. Główną składową całkowitych kosztów były koszty zakupu leków. Ponadto zaobserwowano zmniejszenie <u>liczby infuzji</u> o 75,0% w porównaniu do ekulizumabu.

2.6. Przegląd systematyczny użyteczności

2.6.1. Strategie wyszukiwania użyteczności

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

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

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

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

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

Niniejszy przegląd stanowi aktualizację przeglądu przeprowadzonego na potrzeby poprzedniego wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Ultomiris® ocenianego przez AOTMiT w 2024 roku [5].

W poniższej tabeli przedstawiono strategię wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu wraz z datą przeprowadzonego wyszukiwania.

Tabela 52. Strategia wyszukiwania użyteczności

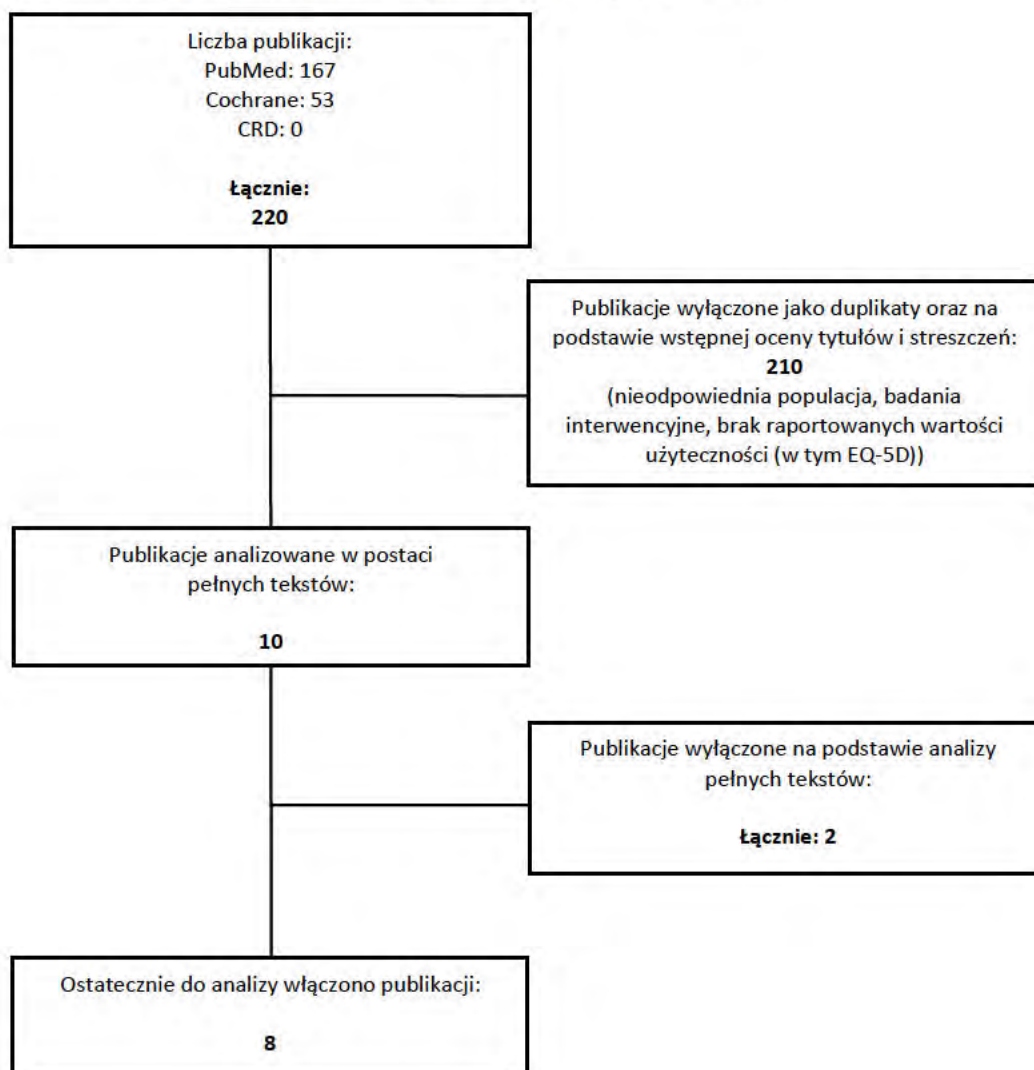
Lp.	Słowa kluczowe	PubMed	Cochrane Library	CRD
#1	myasthenia gravis	23 606	1 270	32
#2	(EQ 5D OR EuroQol OR Euro-Qol OR short form 36 OR SF36 OR SF 36 OR HUI OR health utility index OR standard gamble OR SG OR time trade off OR TTO) AND (QoL OR Quality of Life OR QALY OR Quality Adjusted Life Years OR HRQOL OR health related quality of life OR Utility OR utilities OR Utilit* OR disutility OR disutilities OR cost utility)	316 747	38 480	1 596
#3	#1 AND #2	167	53	0

Data przeprowadzonego wyszukiwania: 22.05.2026 r.

2.6.2. Diagram wyszukiwania użyteczności

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

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



2.6.3. Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu

Tabela 53. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu

Publikacja	Cel	Populacja	Wartości użyteczności [średnia (SD)]
Petersson 2025 [66]	Ocena wpływu aktywności miastonii na jakość życia pacjentów. Nasilenie choroby określano za pomocą skal ocen MG-ADL, QMG oraz MG-QoL-15.	150 pacjentów z narodowego szwedzkiego rejestru pacjentów z miastenią.	Kwestionariusz EQ-5D-3L:
			- MG-ADL 0 (n=14): 0,94 ± 0,11 - MG-ADL ≤ 2 (n=33): 0,86 ± 0,16 - MG-ADL ≥ 3 (n=75): 0,65 ± 0,28 - MG-ADL 3-5 (n=35): 0,71 ± 0,23 - MG-ADL 6-9 (n=27): 0,60 ± 0,28 - MG-ADL ≥ 10 (n=13): 0,58 ± 0,39 - QMG ≤ 7 (n=32): 0,73 ± 0,27

Publikacja	Cel	Populacja	Wartości użyteczności [średnia (SD)]
			• QMG ≥ 8 (n=38): 0,61 $\pm$ 0,32 • MG-QoL-15 ≤ 8 (n=42): 0,87 $\pm$ 0,17 • MG-QoL-15 ≥ 9 (n=91): 0,62 $\pm$ 0,28
Andersen 2025 [7]	Zbadanie jakości życia pacjentów z miastenią i określenie	178 pacjentów, którzy wypełnili kwestionariusz EQ-5D-5L spośród 425 pacjentów zarejestrowanych w jednej z klinik w Danii.	Kwestionariusz EQ-5D-5L: • Wszyscy pacjenci (n=178): 0,85 $\pm$ 0,19 Podano również, że jakość życia zmniejszała się wraz ze zwiększającym się nasileniem choroby wyrażanym w skali MG-ADL (p < 0,0001).
Dewilde 2023a [20]	Porównanie jakości życia pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką miastenią oraz z ogólną populacją	1 859 pacjentów z cyfrowego, prospektywnego badania obserwacyjnego MRW, obejmującego chorych na miastenię z 9 krajów (USA, UK, Kanada, Włochy, Niemcy, Hiszpania, Francja, Dania, Japonia), zakończonego w lipcu 2022 r.	Kwestionariusz EQ-5D-5L: • Wszyscy pacjenci (n=1299): 0,739 $\pm$ 0,223 • Łagodna miastenia MG-ADL 0-4 (n=775): 0,872 • Umiarkowana miastenia MG-ADL 5-9 (n=736): 0,707 • Ciężka miastenia MG-ADL ≥ 10 (n=348): 0,511
Dewilde 2023b [19]	Uzyskanie wiedzy na temat jakości życia w dużej populacji pacjentów z miastenią	841 pacjentów z cyfrowego, prospektywnego badania obserwacyjnego MyRealWorld-MG, obejmującego chorych na miastenię z 7 krajów (USA, Japonia, Niemcy, UK, Włochy, Hiszpania, Kanada), zakończonego w kwietniu 2020 r.	Kwestionariusz EQ-5D-5L: • Wszyscy pacjenci (n=610): 0,689 $\pm$ 0,222 • MGFA I (n=83): 0,817 $\pm$ 0,171 • MGFA II (n=162): 0,766 $\pm$ 0,146 • MGFA III (n=226): 0,648 $\pm$ 0,202 • MGFA IV (n=85): 0,530 $\pm$ 0,272 • MGFA V (n=6): 0,360 $\pm$ 0,508 • Brak niedawnego przełomu miastenicznego (n=350): 0,725 $\pm$ 0,190 • Hospitalizacja (planowana lub nagła) z dowolnego powodu w ostatnim miesiącu (n=39): 0,602 $\pm$ 0,275 • Zastosowanie terapii ratunkowej w ostatnim miesiącu (n=97): 0,627 $\pm$ 0,219 • Zwolnienie lekarskie w ostatnim miesiącu (n=212): 0,604 $\pm$ 0,222
Andersen 2022 [6]	Zbadanie związku satysfakcji chorych na uogólnioną miastenię z innymi miarami oceny zdrowia (m.in. HRQoL)	Do analizy włączono 100 pacjentów z uogólnioną miastenią, którzy wzięli udział w przekrojowym badaniu w okresie 10.2019 – 06.2020	Kwestionariusz EQ-5D-3L: • Wszyscy pacjenci (n=100): 0,8 $\pm$ 0,2 Podano także mediany z IQR dla grup z pozytywną/negatywną odpowiedzią na pytanie PASS*.
Mendoza 2020 [50]	Oszacowanie punktów odcięcia akceptowalnych przez pacjenta objawów (PASS*) dla skali stanu zdrowia w miastonii	124 pacjentów z cyfrowego badania obejmującego chorych na miastenię, którzy wzięli udział w ankiecie w okresie 07.2017 – 01.2018	Kwestionariusz EQ-5D: • Grupa „ankietowana” (n=124): 0,80 $\pm$ 0,19 • Grupa „ankietowana” z pozytywną odpowiedzią na PASS (n=80): 0,86 $\pm$ 0,17 • Grupa „ankietowana” z negatywną odpowiedzią na PASS (n=37): 0,69 $\pm$ 0,18 • Grupa „walidująca” (n=257): 0,76 $\pm$ 0,22 • Grupa „walidująca” z pozytywną odpowiedzią na PASS (n=80): 0,89 $\pm$ 0,10 • Grupa „walidująca” z negatywną odpowiedzią na PASS (n=177): 0,70 $\pm$ 0,23
Barnett 2019 [9]	Opisanie użyteczności stanów zdrowia w miastonii oraz zbadanie klinicznych i demograficznych	254 pacjentów z miastenią, którzy wypełnili kwestionariusze EQ-5D-5L oraz SF-6D	Kwestionariusz EQ-5D-5L (N=254): • Remisja: 0,94 $\pm$ 0,03 • Minimalne objawy: 0,92 $\pm$ 0,04

Publikacja	Cel	Populacja	Wartości użyteczności [średnia (SD)]
	determinantów użyteczności w tej populacji		- MGFA I: $0,89 \pm 0,06$ - MGFA II: $0,78 \pm 0,16$ - MGFA III: $0,58 \pm 0,24$ - MGFA IV: $0,61 \pm 0,22$
Winter 2010 [88]	Porównanie HRQoL u pacjentów ze stwardnieniem zanikowym bocznym, dystrofią mięśniowo-powięziową i miastenią oraz określenie czynników wpływających na jakość życia w ww. chorobach	37 pacjentów z miastenią spośród wszystkich 91 pacjentów ujętych w badaniu	Kwestionariusz EQ-5D: Wszyscy pacjenci (n=37): $0,89$

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

2.7. Analiza praktyki decyzyjnej – leki sieroce

Tabela 54. Analiza praktyki decyzyjnej - przykłady leków sierocych, które w latach 2015-2021 otrzymały pozytywną decyzję refundacyjną pomimo ICUR przekraczającego próg opłacalności, o którym mowa w ustawie refundacyjnej [72]

Zlecenie MZ	Oceniany lek		Wnioskowane wskazanie	Data pozytywnej decyzji refundacyjnej	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	Uwagi	ICUR
	Nazwa handlowa	Substancja aktywna					
293/2019	Nexavar	sorafenib	Leczenie pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/ pęcherzykowym/ oksyfilnym - z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10: C73)	01-07-21	Pozytywna	- Wartość ICUR powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji - Prezes AOTMiT uznał za zasadne rozważenie włączenia mechanizmu dzielenia ryzyka opierającego się na efektach zdrowotnych	- Bez RSS: 351 946 PLN/QALY - Z RSS: zaczerpnięte
191/2017	Spinraza	nusinersen	Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10: G12.0)	01-01-19	Pozytywna	- Wartość ICUR powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji - Prezes AOTMiT uznał za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii, wyłącznie w sytuacji pogłębienia przedstawionej propozycji lub wprowadzenia dodatkowych instrumentów dzielenia ryzyka, które realnie wpłyną na cenę leku	SMA typ I: - Bez RSS: 2 130 341 PLN/QALY (perspektywa NFZ) 2 130 065 PLN/QALY (perspektywa NFZ + pacjent) 1 156 620 PLN/QALY (perspektywa społeczeństwa) - Z RSS: zaczerpnięte SMA typ II: - Bez RSS: 6 971 998 PLN/QALY (perspektywa NFZ) 6 953 257 PLN/QALY (perspektywa NFZ + pacjent) 4 627 322 PLN/QALY (perspektywa społeczeństwa) - Z RSS: zaczerpnięte SMA typ III - Bez RSS:

Zlecenie MZ	Oceniany lek		Wnioskowane wskazanie	Data pozytywnej decyzji refundacyjnej	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	Uwagi	ICUR
	Nazwa handlowa	Substancja aktywna					
							8 882 619 PLN/QALY (perspektywa NFZ) 8 872 654 PLN/QALY (perspektywa NFZ + pacjent) 14 111 012 PLN/QALY (perspektywa społeczeństwa) - Z RSS: zaczerpnięte
131/2017	Venclyxto	venetoclax	Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem	01-01-19	Pozytywna	- Wartość ICUR powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji - Prezes AOTMiT uznał za zasadne pogłębienie instrumentu podziału ryzyka, aby w większym stopniu wnioskodawca odpowiadał za ryzyko finansowe związane z ewentualną pozytywną decyzją refundacyjną	VEN vs BSC (pacjenci po niepowodzeniu IBR ze stwierdzoną obecnością delekcji 17p i/lub mutacji TP53) - Bez RSS: 207 779 PLN/QALY - Z RSS: zaczerpnięte VEN vs BSC (pacjenci po niepowodzeniu leczenia BCRI (ibrutynib lub idelalizyb): - Bez RSS: 216 438 PLN/QALY - Z RSS: zaczerpnięte
90/2017	Signifor	pasireotide	Leczenie akromegalii pasyreotidem (ICD-10: E22.0)	01-05-18	Pozytywna	- Wartość ICUR powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji - Prezes AOTMiT uznał za zasadne pogłębienie RSS z uwagi na brak efektywności kosztowej wnioskowanej technologii, niepewność wynikającą z oszacowań populacji oraz istotnie większe ryzyko wystąpienia hiperglikemii i cukrzycy w porównaniu z komparatorami	- Bez RSS: 3,17 mln PLN/QALY (zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej) - Z RSS: zaczerpnięte W zaktualizowanej analizie podstawowej: - Bez RSS: 3,23 mln PLN/QALY (zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej) - Z RSS: zaczerpnięte
38/2017	Imnovid	pomalidomide	Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego (ICD-10: C90.0)	01-11-18	Pozytywna	Prezes AOTMiT uznał za zasadne finansowanie omawianej technologii w przypadku pogłębienia przez wnioskodawcę RSS, który zapewni obniżenie kosztu terapii co najmniej do poziomu terapii lenalidomidem	Pomalidomid/deksametazon vs deksametazon: - Bez RSS: 340 180 PLN/QALY (perspektywa NFZ) - Z RSS: zaczerpnięte

Zlecenie MZ	Oceniany lek		Wnioskowane wskazanie	Data pozytywnej decyzji refundacyjnej	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	Uwagi	ICUR
	Nazwa handlowa	Substancja czynna					
191/2016	Blinicyto	blinatumomab	Leczenie blinatumomabem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych limfocytów B bez chromosomu Filadelfia w przypadku wznowy lub oporności na wcześniejszą terapię (ICD-10: C91.0)	01-07-19	Pozytywna	- Oszacowany ICUR ponad 3 krotnie przewyższał ustawowo ustalony próg efektywności kosztowej - Dodatkowo, skrócenie horyzontu do 10 lat, prowadziło do ponad dwukrotnego wzrostu wartości ICUR - Prezes AOTMiT uznał za zasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii pod warunkiem zaproponowania przez wnioskodawcę mechanizmu podziału ryzyka, który sprawi, że płatnik będzie płacił za leczenie tych pacjentów, u których blinatumomab okazał się skuteczny	Blinatumomab vs leczenie standardowe: - Bez RSS: 417 486,35 PLN/QALY - Z RSS: zaczerpnięte
183/2016	Soliris	eculizumab	Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10: D59.3)	01-01-18	Pozytywna	„Podkreślenia wymaga fakt, że zgodnie z podejściem egalitarnym, należy dążyć do zrównania możliwości terapeutycznych również tych pacjentów, którzy z uwagi na rzadkość występowania choroby mają ograniczone możliwości terapeutyczne, a wszystkie rekomendacje kliniczne rekomendują zastosowanie eculizumabu jako leczenie z wyboru pacjentów z aHUS. Dlatego też Prezes Agencji w sytuacji zapewnienia przez wnioskodawcę wyżej omówionych mechanizmów podziału ryzyka, rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Soliris”	Eculizumab vs BSC: 2 639 754 PLN/QALY (perspektywa NFZ) 2 639 962 PLN/QALY (perspektywa wspólna)
182/2016	Soliris	eculizumab	Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (ICD-10: D59.5)	01-01-18	Pozytywna	j.w.	Eculizumab vs BSC: 2 852 849 PLN/QALY (perspektywa płatnika)

Zlecenie MZ	Oceniany lek		Wnioskowane wskazanie	Data pozytywnej decyzji refundacyjnej	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	Uwagi	ICUR
	Nazwa handlowa	Substancja aktywna					
144/2016 143/2016 142/2016 141/2016	Diacomit	stiripentol	W skojarzeniu z klobazamem i walproinianem w terapii wspomagającej u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (Severe myoclonic epilepsy of infancy [SMEI], zespół Dravet) z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem	01-11-16	Pozytywna	Analiza ekonomiczna wnioskodawcy wskazywała na efektywność kosztową stosowania terapii STP+VPA+CLB względem VPA+CLB (ICUR ok. 111 tys. zł/QALY), chociaż obliczenia Agencji wskazywały na możliwe przekroczenie progu opłacalności kosztowej dla tego porównania (ICUR ok. 141 tys. zł/QALY). Jednocześnie oceniana interwencja nie była efektywna kosztowo względem TPM+VPA+CLB oraz LEV+VPA+CLB.	VPA+CLB: - Bez RSS: 111 167 PLN/QALY (perspektywa NFZ) - Bez RSS: 110 975 PLN/QALY (perspektywa wspólna) TPM+ VPA+CLB - Bez RSS: 139 661 PLN/QALY (perspektywa NFZ) - Bez RSS: 139 545 PLN/QALY (perspektywa wspólna) LEV+VPA+CLB - Bez RSS: 143 396 PLN/QALY (perspektywa NFZ) - Bez RSS: 143 188 PLN/QALY (perspektywa wspólna)
134/2016	Iclusig	ponatinib	Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10: C92.1) ponatynibem	01-09-20	Pozytywna	- W analizie ekonomicznej wnioskodawca wykazał efektywność kosztową wnioskowanej technologii w populacji chorych z przewlekłą białaczką szpikową w fazie akceleracji oraz w fazie kryzy blastycznej. Natomiast w przypadku populacji pacjentów w fazie przewlekłej nie wykazano efektywności kosztowej, nawet po uwzględnieniu proponowanego instrumentu podziału ryzyka - Prezes AOTMiT uznał za niezbędne zapewnienie instrumentu podziału ryzyka, który polegałby na zwrocie kosztów poniesionych przez płatnika w przypadku nieskutecznego leczenia, tj. nieuzyskania remisji po leczeniu ponatynibem	Model 1 (CP): BSC/hydroksymocznik - Bez RSS: 176 915 PLN/QALY (perspektywa NFZ) - Bez RSS: 176 915 PLN/QALY (perspektywa NFZ + pacjent) AlloSCT: - Bez RSS: 257 045 PLN/QALY (perspektywa NFZ) - Bez RSS: 256 964 (perspektywa NFZ + pacjent) Model 2 (AP): BSC/hydroksymocznik - Bez RSS: 73 157 PLN/QALY (perspektywa NFZ) - Bez RSS: 73 186 PLN/QALY (perspektywa NFZ + pacjent) Model 3 (BP):

Zlecenie MZ	Oceniany lek		Wnioskowane wskazanie	Data pozytywnej decyzji refundacyjnej	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	Uwagi	ICUR
	Nazwa handlowa	Substancja aktywna					
							BSC/hydroksymocznik - Bez RSS: 108 026 PLN/QALY (perspektywa NFZ) - Bez RSS: 108 070 PLN/QALY (perspektywa NFZ + pacjent)
114a/2015	Adcetris	brentuximab vedotin	W leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem ziarniczym (chłoniakiem Hodgkina) CD30+: - po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku lub - po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy autologiczny przeszczep komórek macierzystych lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia	01-05-16	Pozytywna	„Wprawdzie technologia przy zastosowaniu instrumentu dzielenia ryzyka staje się efektywna kosztowo, to jednak niepewny zysk kliniczny wynikający ze stosowania brentuksymabu vedotin w tym wskazaniu wpływa na niepewność oszacowań przedstawionych w ramach analizy ekonomicznej, które w tym wypadku nie powinny stanowić podstawy dla wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej.”	BV vs CHEM +/- RT +/- allo-SCT: - Bez RSS: 199 566 PLN/QALY (perspektywa płatnika publicznego) - Z RSS: 121 299 PLN/QALY (perspektywa płatnika publicznego) - Bez RSS: 199 386 PLN/QALY (perspektywa wspólna) - Z RSS: 121 119 PLN/QALY (perspektywa wspólna) BV vs BEN +/- RT +/- allo-SCT, perspektywa płatnika publicznego: - Bez RSS: 174 452 PLN/QALY (perspektywa płatnika publicznego) - Z RSS: 113 655 PLN/QALY (perspektywa płatnika publicznego) - Bez RSS: 174 179 PLN/QALY (perspektywa wspólna) - Z RSS: 113 382 PLN/QALY (perspektywa wspólna)
105/2015	Orfadin	nitisinone	Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1) (ICD-10: E70.2) (CHPL: Leczenie pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny)	01-11-15	Pozytywna	„Ocena ekonomiczna wskazuje na przekroczenie progu opłacalności, a analiza wpływu na budżet wskazuje oszczędności przy założeniu finansowania terapii jedynie pacjentów aktualnie leczonych nityzynonem sprowadzanym w procedurze importu docelowego”	Orfadin vs Placebo: - Bez RSS: 187 443 PLN/QALY (perspektywa NFZ) - Bez RSS: 187 472 PLN/QALY (perspektywa wspólna)

Zlecenie MZ	Oceniany lek		Wnioskowane wskazanie	Data pozytywnej decyzji refundacyjnej	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	Uwagi	ICUR
	Nazwa handlowa	Substancja aktywna					
8/2015	Revlimid	lenalidomide	Leczenie pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim –1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe	01-01-17	Pozytywna	- Zauważono, że wskaźnik kosztów–efektywności dla ocenianej terapii wielokrotnie przekraczał próg opłacalności, co sprawiało, że proponowane warunki cenowe nie były akceptowalne nawet przy proponowanym instrumencie dzielenia ryzyka - Prezes Agencji z uwagi na fakt, że jest to jedyna terapia we wnioskowanym wskazaniu, biorąc pod uwagę jej dotychczasowe finansowanie, rekomenduje ewentualne objęcie refundacją w ocenianym wskazaniu, pod warunkiem włączenia monitorowania obecności delecji 5q, obniżenia kosztów terapii o 50% względem aktualnych szacunków i ścisłego monitorowania liczebności populacji docelowej, celem utrzymania kontroli nad liczebnością populacji i całkowitymi wydatkami na leczenie w programie lekowym	LEN vs BSC: - Bez RSS: 396 130 PLN/QALYG (perspektywa płatnika) - Bez RSS: 374 453 PLN/QALYG (perspektywa wspólna) - Z RSS: zaczerpniono Obliczenia własne Agencji: 520 622 PLN/QALYG (perspektywa płatnika) 498 944 PLN/QALYG (perspektywa wspólna)
238/2014	Adempas	riociguat	Leczenie dorosłych pacjentów z nieoperowalnym CTEPH lub z przetrwałym/nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym (klasa czynnościowa wg WHO II do III)	01-09-15	Pozytywna	- Analiza ekonomiczna wykazała, że wnioskowana technologia nie była efektywna kosztowo, a dodatkowo pozytywna decyzja refundacyjna wiązałaby się ze znacznym obciążeniem budżetu płatnika publicznego - Prezes AOTMiT, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uznał finansowanie wnioskowanej technologii za możliwe jedynie po odpowiednim obniżeniu kosztu	Riociguat vs. terapia standardowa: 377 497,59 PLN/QALY (perspektywa NFZ) 377 591,58 PLN/QALY (perspektywa NFZ + pacjent) Obliczenia własne Agencji: 388 151,50 PLN/QALY (perspektywa NFZ) 388 245,35 PLN/QALY (perspektywa NFZ + pacjent)

Zlecenie MZ	Oceniany lek		Wnioskowane wskazanie	Data pozytywnej decyzji refundacyjnej	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	Uwagi	ICUR
	Nazwa handlowa	Substancja aktywna					
198/2014	Sprycel	dasatinib	Leczenie dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii	01-01-15	Pozytywna	terapii, na przykład poprzez wprowadzenie RSS Proponowany instrument ryzyka był niewystarczający. Przeprowadzona dodatkowa analiza Agencji wskazywała na nieefektywność kosztową rozpatrywanej technologii przy alternatywnej metodzie rozliczania komparatora (1 cyklu chemioterapii FLAM)	DAZ_PL vs FLAM, perspektywa NFZ: - ICER bez RSS: 98 598,63 PLN/LYG, wyniki z RSS zaczerpnięte - ICUR bez RSS: 114 935,90 PLN/QALY, wyniki z RSS zaczerpnięte Obliczenia Agencji - DAZ_PL vs FLAM: - ICER bez RSS: 143 953,25 PLN/LYG, wyniki z RSS zaczerpnięte - ICUR bez RSS: 167 805,54 PLN/QALY, wyniki z RSS zaczerpnięte
191/2014	Atriance	nelarabine	Leczenie pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T–komórkową lub chłoniakiem limfoblastycznym T–komórkowym, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznova po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych	01-01-15	Pozytywna	- Stosowanie nelarabiny (po uwzględnieniu proponowanego RSS) było efektywne kosztowo w populacji pediatrycznej, natomiast stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych w populacji dorosłych przekraczał próg przyjmowany dla technologii efektywnych kosztowo - Proponowany instrument ryzyka był niezadowalający. Prezes AOTMiT uznał za wskazane przedstawienie przez wnioskodawcę korzystniejszego instrumentu dzielenia ryzyka niż zaproponowany we wniosku	NEL vs FLAM - populacja dorosłych: - Bez RSS: 311 595,99 PLN/QALY (perspektywa NFZ) - Bez RSS: 311 627,95 PLN/QALY (perspektywa wspólna) NEL vs CFL/CFM/EPS - populacja dzieci i młodzieży: - Bez RSS: -1 304 899,37 PLN/QALY (perspektywa NFZ) - Bez RSS: -1 304 893,71 PLN/QALY (perspektywa wspólna) Wartość z RSS zaczerpnięta

3. PIŚMIENNICTWO

1. Abuzinadah AR, Alanazy MH, Butt NS, et al. Exacerbation Rate in Generalized Myasthenia Gravis and Its Predictors. *Eur Neurol.* 2021;84(1):43-48. doi: 10.1159/000512077.
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT); Wytyczne oceny technologii medycznych. Wersja 3.0. <https://www.aotm.gov.pl/wytyczne-oceny-technologii-medycznych/wytyczne-oceny-produktow-leczniczych/> (ostatni dostęp: 22.05.2026 r.).
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Komunikat Prezesa AOTMiT w sprawie obowiązującej od 30.10.2025 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-aotmit-w-sprawie-obowiazujacej-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jakosc-2/> (ostatni dostęp: 22.05.2026 r.).
4. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Raport nr: OT.422.1.6.2024. Rytuksymab we wskazaniu pozarejestacyjnym: miastenia w ramach programu lekowego. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/off/2024/RPT/OT.422.1.6.2024_Rytuksymab_off-label_20240221_BIP.pdf (ostatni dostęp: 22.05.2026 r.).
5. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Ultomiris (rawulizumab) – zlecenie 73/2024. <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2024/1033-materialy-2024/8493-73-2024-zlc> (ostatni dostęp: 22.05.2026 r.).
6. Andersen LK, Jakobsson AS, Revsbech KL, et al. Causes of symptom dissatisfaction in patients with generalized myasthenia gravis. *J Neurol.* 2022;269(6):3086-3093. doi: 10.1007/s00415-021-10902-1.
7. Andersen LK, Petersen KG, Deurell EM, et al. EQ-5D-5L is a relevant tool for detecting patients with myasthenia gravis needing medical treatment. *J Neurol Sci.* 2025; 473:123493. doi: 10.1016/j.jns.2025.123493.
8. [Redacted]
9. Barnett C, Bril V, Bayoumi AM. EQ-5D-5L and SF-6D health utility index scores in patients with myasthenia gravis. *Eur J Neurol.* 2019;26(3):452-459. doi: 10.1111/ene.13836.
10. Centre for International Economics. The cost to patients and the community of Myasthenia Gravis. Final report. 2013. https://www.mgaq.org.au/sites/default/files/2020-02/CIE_Final_Report.pdf (ostatni dostęp: 22.05.2026 r.).
11. Centrum e-Zdrowia: Rejestr produktów leczniczych. Charakterystyka produktu leczniczego Azathioprine VIS®. <https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/24734/characteristic> (ostatni dostęp: 22.05.2026 r.).
12. Centrum e-Zdrowia: Rejestr produktów leczniczych. Charakterystyka produktu leczniczego Cycloid®. <https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/22879/characteristic> (ostatni dostęp: 22.05.2026 r.).
13. Centrum e-Zdrowia: Rejestr produktów leczniczych. Charakterystyka produktu leczniczego Encortolon®. <https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/2201/characteristic> (ostatni dostęp: 22.05.2026 r.).
14. Centrum e-Zdrowia: Rejestr produktów leczniczych. Charakterystyka produktu leczniczego Encorton®. <https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/1680/characteristic> (ostatni dostęp: 22.05.2026 r.).
15. Centrum e-Zdrowia: Rejestr produktów leczniczych. Charakterystyka produktu leczniczego Mestinin®. <https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/11679/characteristic> (ostatni dostęp: 22.05.2026 r.).
16. Centrum e-Zdrowia: Rejestr produktów leczniczych. Charakterystyka produktu leczniczego Predasol®. <https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/35220/characteristic> (ostatni dostęp: 22.05.2026 r.).
17. Chirikov V, Ma I, Joshi N, et al. Cost-Effectiveness of Alemtuzumab in the Treatment of Relapsing Forms of Multiple Sclerosis in the United States. *Value Health.* 2019;22(2):168-176. doi: 10.1016/j.jval.2018.08.011.
18. Cruz JL, Wolff ML, Vanderman AJ, Brown JN. The emerging role of tacrolimus in myasthenia gravis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2015 Mar;8(2):92-103. doi: 10.1177/1756285615571873.

19. Dewilde S, Philips G, Paci S, et al. Patient-reported burden of myasthenia gravis: baseline results of the international prospective, observational, longitudinal real-world digital study MyRealWorld-MG. *BMJ Open*. 2023;13(1):e066445. doi: 10.1136/bmjopen-2022-066445.
20. Dewilde S, Phillips G, Paci S, et al. People Diagnosed with Myasthenia Gravis have Lower health-related quality of life and Need More Medical and Caregiver Help in Comparison to the General Population: Analysis of Two Observational Studies *Adv Ther*. 2023;40(10):4377-4394. doi: 10.1007/s12325-023-02604-z.
21. Dewilde S, Qi CZ, De Ruyck F, et al. A cost analysis of reductions in work productivity for MG patients and their caregivers by symptom severity. *Front Public Health*. 2025; 13:1538789. doi: 10.3389/fpubh.2025.1538789.
22. Dewilde S, Tollenaar NH, Boulanger P, et al. Caregiving burden among caregivers of people with myasthenia gravis. *Orphanet J Rare Dis*. 2025;20(1):311. doi: 10.1186/s13023-025-03842-w.
23. Europejska Agencja Leków. Charakterystyka produktu leczniczego Ultomiris®. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_pl.pdf (ostatni dostęp: 22.05.2026 r.).
24. Fryar CD, Carroll MD, Gu Q, et al. Anthropometric reference data for children and adults: United States, 2015-2018. *Vital Health Stat 3*. 2021;(46).
25. Fundacja Zdrowie i Edukacja Ad Meritum. Miastenia jako problem kliniczny i społeczny. Wyzwania dla optymalizacji opieki nad pacjentem w Polsce. Warszawa: Fundacja Zdrowie i Edukacja Ad Meritum; 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> (ostatni dostęp: 22.05.2026 r.).
26. Gałązka-Sobotka M, et al. Przyczyny ograniczonej dostępności leków w Polsce. Diagnoza i propozycje rozwiązań. Warszawa: Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia, Uczelnia Łazarskiego, Związek Pracodawców Innowacyjnych Firm Farmaceutycznych INFARMA; 2019. https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/user_upload/Przyczyny_ograniczonej_dostepnosci_lekow_w_Polsce_Diagnoza_i_propozycje_rozwiazan.pdf (ostatni dostęp: 22.05.2026 r.).
27. Gałązka-Sobotka M, Zysk R, et al. Nowe podejścia do oceny i finansowania terapii stosowanych w chorobach rzadkich w krajach UE i na świecie. Warszawa: Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia, Uczelnia Łazarskiego; 2016. https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/Choroby_rzadkie.pdf (ostatni dostęp: 22.05.2026 r.).
28. Georgiev GZ. Body Surface Area Calculator. <https://www.gigacalculator.com/calculators/bsa-calculator.php> (ostatni dostęp: 22.05.2026 r.).
29. Główny Urząd Statystyczny. Bank Danych Lokalnych. <https://bdl.stat.gov.pl/> (ostatni dostęp 22.05.2026 r.).
30. Główny Urząd Statystyczny. Pojęcia stosowane w statystyce publicznej: stopa bezrobocia według BAEL. <https://stat.gov.pl/metainformacje/sownik-pojec/pojecia-stosowane-w-statystyce-publicznej/4572,pojecie.html> (ostatni dostęp: 22.05.2026 r.).
31. Główny Urząd Statystyczny. Stan zdrowia ludności Polski w 2009 r. Warszawa: Główny Urząd Statystyczny; 2011.
32. Główny Urząd Statystyczny. Stan zdrowia ludności Polski w 2019 r. Warszawa: Główny Urząd Statystyczny; 2021.
33. Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2024 r. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2024-r-,2,19.html> (ostatni dostęp: 22.05.2026 r.).
34. Golicki D. General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. *Pol Arch Intern Med*. 2021; 131: 484-486.
35. HealthQuest. Vyvgart (efgartigimod alfa) w leczeniu miastении. Analiza wpływu na budżet. Warszawa: HealthQuest; 2023. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/069/AW/69_AW_OT.423.1.33.2023_Vyvgart_AE_czarne.pdf (ostatni dostęp: 22.05.2026 r.).
36. Heatwole C, Ciafaloni E. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: a clear and present controversy. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2008 Dec;4(6):1203-9. doi: 10.2147/ndt.s3309.

39. Jit M, Cromer D, Baguelin M, et al. The cost-effectiveness of vaccinating pregnant women against seasonal influenza in England and Wales. *Vaccine*. 2010;29(1):115-122. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.08.078.
40. Jowett S, Bryan S, Mahé I, et al. A multinational investigation of time and traveling costs in attending anticoagulation clinics. *Value Health*. 2008;11(2):207-212. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00253.x.
41. Konsorcjum MCDA. Wielokryterialna analiza decyzyjna (MCDA). Multi-criteria Decision Analysis w ocenie technologii stosowanych w nieonkologicznych chorobach rzadkich. Warszawa: Konsorcjum MCDA; 2020. https://healthquest.pl/files/MCDA_raport_sklad_20200528.pdf (ostatni dostęp: 22.05.2026 r.).
42. Lee J, Yee K, Blackowicz M, et al. Patterns of Steroid Use and Outcomes in US Patients with Generalized Myasthenia Gravis (gMG) Receiving C5 Inhibitor Therapy (CSIT). *Neurology*. 2024;102(17 suppl). doi: 10.1212/WNL.0000000000204654.
43. Lehnerer S, Herdick M, Mevius A, et al. The economic burden of Myasthenia gravis from the patient's perspective and reflected in German claims data. *Sci Rep*. 2025;15(1):6687. Published 2025 Feb 25. doi: 10.1038/s41598-025-91372-7.
44. Libura M, Władusiuk M, Małowicka M, et al. Choroby rzadkie w Polsce: stan obecny i perspektywy. Warszawa: Uczelnia Łazarskiego; 2016. https://www.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/dokumenty/instytutu/Choroby_rzadkie_w_Polsce_Stan_obecny_i_perspektywy.pdf (ostatni dostęp: 22.05.2026 r.).
45. Little P, Williamson I, Warner G, et al. Open randomised trial of prescribing strategies in managing sore throat. *BMJ*. 1997;314(7082):722-727. doi: 10.1136/bmj.314.7082.722.
46. Łanda K, Adamski J. Dlaczego refundacja leku sierociego wymaga szczególnego podejścia? *OncoReview*. 2011;1(1):21-28.

48. Mayo Clinic. Cyclophosphamide (oral route, intravenous route). <https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/cyclophosphamide-oral-route-intravenous-route/description/drg-20063307> (ostatni dostęp: 22.05.2026 r.).
49. Medonet. Narodowy Test Zdrowia Polaków – raport 2024. Warszawa: Medonet 2024. <https://ocdn.eu/medonet/medonet/Raport%20Narodowy%20Test%20Zdrowia%20Polak%C3%B3w%202024.pdf> (ostatni dostęp: 22.05.2026 r.).
50. Mendoza M, Tran C, Bril V, et al. Patient-acceptable symptom states in myasthenia gravis. *Neurology*. 2020;95(12):e1617-e1628. doi: 10.1212/WNL.0000000000010574.
51. Ministerstwo Zdrowia. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 marca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2026 r. wraz z późniejszym sprostowaniem. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-marca-2026-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-kwietnia-2026-r>, <https://www.gov.pl/web/zdrowie/sprostowanie-do-obwieszczenia-ministra-zdrowia-z-dnia-17-marca-2026-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-kwietnia-2026-r> (ostatni dostęp: 22.05.2026 r.).
52. Ministerstwo Zdrowia. Petycja w sprawie zmiany kryteriów kwalifikacji do leczenia lekami efgartigimod alfa (Vyvgart) i rawulizumab z dnia 21 czerwca 2025 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/petycja-z-21-czerwca-2025-r-w-sprawie-zmiany-kryterium-kwalifikacji-do-leczenia-lekami-efgartigimod-alfa-vyvgart-i-rawulizuma-ultomiris> (ostatni dostęp: 22.05.2026 r.).
53. Ministerstwo Zdrowia. Program lekowy B.157 „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G70.0)”.
54. Narodowy Fundusz Zdrowia. Informator o zawartych umowach. <https://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/> (ostatni dostęp: 22.05.2026 r.).
55. Narodowy Fundusz Zdrowia. Portal Statystyki NFZ. <https://statystyki.nfz.gov.pl/> (ostatni dostęp: 22.05.2026 r.).
56. Narodowy Fundusz Zdrowia. Raport refundacyjny – informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz

- jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń-luty 2026 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8935.html> (ostatni dostęp: 22.05.2026 r.).
57. Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenie Nr 103/2025/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 grudnia 2025 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1032025dsoz,7904.html> (ostatni dostęp: 22.05.2026 r.).
 58. Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenie Nr 43/2026/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2026 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe. <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-432026dgl,7936.html> (ostatni dostęp: 22.05.2026 r.).
 59. Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenie Nr 46/2026/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2026 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-462026dsoz,7938.html> (ostatni dostęp: 22.05.2026 r.).
 60. Nguyen T, Phan CL. Myasthenia gravis treatment. Practical Neurology. 2019;18(4):29-34. https://assets.bmctoday.net/practicalneurology/pdfs/PN0719_CF5_MGTreatment.pdf (ostatni dostęp: 22.05.2026 r.).
 61. NHS Digital. Health Survey for England 2019: Overweight and obesity in adults and children. 2020. <https://files.digital.nhs.uk/9D/4195D5/HSE19-Overweight-obesity-rep.pdf> (ostatni dostęp: 22.05.2026 r.).
 62. Numajiri N, Yamamoto T, Waratani M, et al. Clinical Impact of High-Dose Corticosteroids on Healthcare Resource Utilization and Steroid-Related Complications in Patients with Myasthenia Gravis in Japan. Neurol Ther. 2026;15(1):127-141. doi: 10.1007/s40120-025-00850-7.
 63. Orphanet. The portal for rare diseases and orphan drugs. <https://www.orpha.net/> (ostatni dostęp: 22.05.2026 r.).
 64. Papaya Global. Payroll and Benefits Guide for Poland. Last updated Mar 03, 2026. <https://www.papayaglobal.com/countrypedia/country/poland/> (ostatni dostęp: 22.05.2026 r.).
 65. Parthan A, Johnston K, Govindarajan R. Economic impact of treating generalized myasthenia gravis with ravulizumab vs eculizumab: US payer perspective. J Manag Care Spec Pharm. 2022;28(3-a suppl):S53-S54.
 66. Petersson M, Wu J, Berggren F, et al. Impact of disease activity on quality of life and EQ-5D-3L score in myasthenia gravis: results from the Swedish MG registry. J Neurol. 2025;272(9):562. Published 2025 Aug 7. doi: 10.1007/s00415-025-13298-4.
 67. Pilonis H. Roman Topór-Mądry: nie tylko efektywność kosztowa się liczy. Medexpress.pl. Published August 17, 2018. <https://www.medexpress.pl/ochrona-zdrowia/roman-topor-madry-nie-tylko-efektywnosc-kosztowa-sie-liczy-71352/> (ostatni dostęp: 22.05.2026 r.).
 68. Polityka Zdrowotna. Choroby rzadkie – kiedy realne zmiany dla pacjentów? Opublikowano 21.05.2021 r. <https://politykazdrowotna.com/artykul/choroby-rzadkie-kiedy-realne-zmiany-dla-pacjentow/826578> (ostatni dostęp: 22.05.2026 r.).
 69. Postma MJ, Noone D, Rozenbaum MH, et al. Assessing the value of orphan drugs using conventional cost-effectiveness analysis: Is it fit for purpose? Orphanet J Rare Dis. 2022;17(1):157. doi:10.1186/s13023-022-02283-z.
 70. Projekt programu lekowego „Leczenie dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG) (ICD-10 G70.0)”.
 71. Rada Ministrów. Plan dla Chorób Rzadkich. Załącznik do uchwały nr 110 Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 r. M.P. 2021 poz. 883. <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WMP20210000883/O/M20210883.pdf> (ostatni dostęp: 22.05.2026 r.).
 72. Reimbursement and Regulatory Database Poland. Baza Leków Innowacyjnych On-line w oparciu o metodologię PREDECIZER. <https://predecizer.pl/web/> (ostatni dostęp: 22.05.2026 r.).
 73. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345> (ostatni dostęp: 22.05.2026 r.).
 74. Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 11 września 2025 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2026 r. <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20250001242> (ostatni dostęp: 22.05.2026 r.).

75. Rubin L, Lopez A, Booth J, et al. Limitations of standard cost-effectiveness methods for health technology assessment of treatments for rare, chronic diseases: a case study of treatment for cystic fibrosis. *J Med Econ.* 2022;25(1):783-791. doi: 10.1080/13696998.2022.2077550.
76. Rynek Zdrowia. Prof. Kołtan: potrzebujemy zmian poprawiających realny dostęp do refundowanych immunoglobulin. Rynek Zdrowia. Published August 16, 2023. <https://www.rynekzdrowia.pl/Farmacja/Prof-Koltan-potrzebujemy-zmian-poprawiajacych-realny-dostep-do-refundowanych-immunoglobulin,248799,6.html> (ostatni dostęp: 22.05.2026 r.).
77. Schepelmann K, Winter Y, Spottke AE, et al. Socioeconomic burden of amyotrophic lateral sclerosis, myasthenia gravis and facioscapulohumeral muscular dystrophy. *J Neurol.* 2010;257(1):15-23. doi:10.1007/s00415-009-5256-6.
78. Silvestri NJ, Lee J, Yee K, et al. A retrospective claims database analysis of patterns of steroid use and treatment burden in US patients with generalized myasthenia gravis. Poster presented at: MDA Clinical & Scientific Conference; 2024. <https://www.mdaconference.org/abstract-library/a-retrospective-claims-database-analysis-of-patterns-of-steroid-use-and-treatment-burden-in-us-patients-with-generalized-myasthenia-gravis/> (ostatni dostęp: 22.05.2026 r.).
79. Sobieszczuk E, Napiórkowski Ł, Szczudlik P, et al. Myasthenia gravis-treatment and severity in nationwide cohort. *Acta Neurol Scand.* 2022 Apr;145(4):471-478. doi: 10.1111/ane.13576.
80. Szczudlik P, Sobieszczuk E, Szyluk B, et al. Determinants of Quality of Life in Myasthenia Gravis Patients. *Front. Neurol.* 11:553626. doi: 10.3389/fneur.2020.553626.
81. Thomas GP, Saunders CL, Roland MO, et al. Informal carers' health-related quality of life and patient experience in primary care: evidence from 195,364 carers in England responding to a national survey. *BMC Fam Pract.* 2015;16:62. doi: 10.1186/s12875-015-0277-y.
82. Ting A, Story T, Lecomte C, et al. A real-world analysis of factors associated with high healthcare resource utilization and costs in patients with myasthenia gravis receiving second-line treatment. *J Neurol Sci.* 2023;445:120531. doi: 10.1016/j.jns.2022.120531.
83. UCB Biopharma SRL. Współpraca na rzecz społeczności z miastenią. Identyfikacja i zaadresowanie niezaspokojonych potrzeb osób chorujących na miastenię. UCB Biopharma SRL; 2022.
84. Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2023 poz. 1938. <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230001938> (ostatni dostęp: 22.05.2026 r.).
85. Vu T, Mantegazza R, Annane D, et al. Long-term efficacy and safety of ravulizumab, a long-acting terminal complement inhibitor, in adults with AChR Ab+ generalized myasthenia gravis: final results from the phase 3 CHAMPION MG open-label extension. *Neurology.* 2024;102(17 suppl 1):OP010. doi:10.1212/WNL.0000000000204620.
86. Vu T, Meisel A, Mantegazza R, et al. Terminal complement inhibitor ravulizumab in generalized myasthenia gravis. *NEJM Evidence.* 2022;1(5):EVIDoa2100066. doi:10.1056/EVIDoa2100066.
87. Walpole SC, Prieto-Merino D, Edwards P, et al. The weight of nations: an estimation of adult human biomass. *BMC Public Health.* 2012 Jun 18;12:439. doi: 10.1186/1471-2458-12-439.
88. Winter Y, Schepelmann K, Spottke AE, et al. Health-related quality of life in ALS, myasthenia gravis and facioscapulohumeral muscular dystrophy. *J Neurol.* 2010;257(9):1473-1481. doi: 10.1007/s00415-010-5549-9.

4. SPIS TABEL

Tabela 1. Populacja docelowa – kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.....	10
Tabela 2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	18
Tabela 3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów – waga.....	18
Tabela 4. Odsetki pacjentów według kategorii wyników MG-ADL [86].....	18
Tabela 5. Średnie zmiany wyników MG-ADL w poszczególnych kategoriach	19
Tabela 6. Wyniki regresji Poissona dla symulacji częstości występowania zdarzeń klinicznych w zależności od MG-ADL na podstawie badania CHAMPION MG (dane z 60 tygodni)	20
Tabela 7. Częstość występowania zaostrzeń choroby i przełomów miastenicznych spośród wszystkich raportowanych w badaniu CHAMPION MG zdarzeń klinicznych [86]	20
Tabela 8. Opieka nad pacjentami doświadczającymi zdarzeń klinicznych – zaostrzeń choroby lub przełomów miastenicznych	22
Tabela 9. Odsetki pacjentów stosujących terapie ratunkowe w Polsce na podstawie publikacji <i>Sobieszczyk 2022</i> [79].....	22
Tabela 10. Odsetki pacjentów w podziale na otrzymywane leczenie, stosujących terapie ratunkowe w Polsce.....	23
Tabela 11. Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu CHAMPION MG uwzględnione w pierwszych 6 miesiącach terapii w modelu ekonomicznym.....	24
Tabela 12. Parametry modelu regresji dla użyteczności stanów zdrowia	25
Tabela 13. Wartość użyteczności bazowej w miastonii.....	25
Tabela 14. Obniżenia użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi	26
Tabela 15. Schemat dawkowania rawulizumabu w oparciu o masę ciała u dorosłych z masą ciała 40 kg lub większą [23]	28
Tabela 16. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Ultomiris® (rawulizumab)	28
Tabela 17. Wnioskowana cena rawulizumabu	29
Tabela 18. Koszt jednostkowy świadczenia związanego z podaniem leku.....	30
Tabela 19. Kwalifikacja i weryfikacja leczenia w ramach programu lekowego	30
Tabela 20. Diagnostyka i monitorowanie w programie lekowym.....	30
Tabela 21. Udziały poszczególnych leków w terapii standardowej leczenia miastonii w Polsce.....	31
Tabela 22. Koszt jednego dnia leczenia z zastosowaniem terapii standardowej	31
Tabela 23. Udziały i koszty terapii standardowej wprowadzone w modelu (28 dni leczenia)	32
Tabela 24. Koszt monitorowania SoC.....	32
Tabela 25. Koszt hospitalizacji w przypadku wystąpienia zaostrzeń miastonii	33
Tabela 26. Koszt hospitalizacji w OAiT	34
Tabela 27. Koszt świadczenia – plazmafereza lecznicza.....	35
Tabela 28. Koszt świadczenia skorygowany liczbą kuracji – plazmafereza lecznicza.....	35
Tabela 29. Koszt cyklu leczenia przetoczeniami immunoglobulin.....	36
Tabela 30. Koszt leczenia przetoczeniami immunoglobulin skorygowany liczbą kuracji	36
Tabela 31. Łączne koszty leczenia zdarzeń klinicznych.....	36
Tabela 32. Bezrobocie i wymiar pracy w Polsce	38
Tabela 33. Zestawienie parametrów testowanych w deterministycznej analizie wrażliwości.....	39
Tabela 34. Zestawienie parametrów testowanych w probabilistycznej analizie wrażliwości	42
Tabela 35. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych	43
Tabela 36. Zestawienie kosztów – perspektywa płatnika publicznego, wariant z RSS	44

Tabela 37. Zestawienie kosztów – perspektywa płatnika publicznego, wariant bez RSS.....	45
Tabela 38. Wyniki analizy ekonomicznej, porównanie rawulizumab + SoC vs. SoC	46
Tabela 39. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego, wariant z RSS.....	47
Tabela 40. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego, wariant bez RSS	49
Tabela 41. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – wariant z RSS.....	53
Tabela 42. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – wariant bez RSS	54
Tabela 43. Ocena leków sierocych w UE [27]	60
Tabela 44. Charakterystyka wybranych świadczeń z katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych.....	62
Tabela 45. Wyceny punktowe przyjęte w analizie	62
Tabela 46. Kalkulacja średniego BMI pacjentów z miastenią w Polsce w oparciu o dane GUS.....	64
Tabela 47. Dawkowanie leków stosowanych w ramach terapii standardowej w leczeniu miastonii	65
Tabela 48. Koszt jednego dnia leczenia z zastosowaniem leków stosowanych w ramach terapii standardowej w leczeniu miastonii	67
Tabela 49. Średni koszt immunoglobulin dożylnych stosowanych w miastonii [51, 56].....	67
Tabela 50. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych – strategie wyszukiwania w bazach medycznych.....	69
Tabela 51. Publikacje dotyczące analiz ekonomicznych włączone do przeglądu	70
Tabela 52. Strategia wyszukiwania użyteczności	71
Tabela 53. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu	72
Tabela 54. Analiza praktyki decyzyjnej - przykłady leków sierocych, które w latach 2015-2021 otrzymały pozytywną decyzję refundacyjną pomimo ICUR przekraczającego próg opłacalności, o którym mowa w ustawie refundacyjnej [72]	75

5. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW

Rysunek 1. Struktura modelu ekonomicznego	16
Rysunek 2. Konsekwencje zdrowotne – wartości zdyskontowane.....	43
Rysunek 3. Zestawienie kosztów: wartości zdyskontowane – wariant z RSS.....	44
Rysunek 4. Zestawienie kosztów: wartości zdyskontowane – wariant bez RSS.....	45
Rysunek 5. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – wariant z RSS: płaszczyzna kosztowej efektywności (<i>scatter plot</i>).....	53
Rysunek 6. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – wariant z RSS: krzywa akceptowalności	54
Rysunek 7. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – wariant bez RSS: płaszczyzna kosztowej efektywności (<i>scatter plot</i>)	55
Rysunek 8. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – wariant bez RSS: krzywa akceptowalności.....	55
Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) – analizy ekonomiczne.....	70
Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) – użyteczności	72