

**Ekulizumab (Soliris®)
w leczeniu nocnej napadowej
hemoglobinurii**

Analiza kosztów-konsekwencji

Warszawa
październik 2015

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez:

Alexion Services Europe SPRL

Square De Meeûs 23

Brussels 100

Belgium

Tel.: + 32 02 274 00 66

Fax: +32 02 274 0061

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

Michał Opuchlik

Head of Operations in Poland

Email: OpuchlikM-Consultant@alxn.com

Tel.: 600 999 777

Cytowanie:

Ekulizumab (Soliris®) w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii. Analiza kosztów-konsekwencji. Warszawa, Październik 2015.

Spis treści

Streszczenie	8
Słowa kluczowe	10
Skróty i akronimy	11
1 Cel raportu	12
2 Charakterystyka choroby	13
2.1 Obciążenie chorobą	14
2.2 Hemoliza jako czynnik ryzyka wystąpienia zagrażających życiu powikłań w PNH..	15
2.3 Wczesna śmiertelność.....	17
2.4 Zakrzepica.....	18
2.5 Niewydolność nerek	19
2.6 Nadciśnienie płucne: duszność i ból w klatce piersiowej	20
2.7 Ból brzucha.....	21
2.8 Przetoczenia.....	21
2.9 Zmęczenie nieproporcjonalne do niedokrwistości.....	22
2.10 Jakość życia związana ze zdrowiem	23
3 Strategia analityczna – ogólne informacje dotyczące podejścia zastosowanego podczas modelowania	24
4 Perspektywa	25
5 Metodologia oceny ekonomicznej – analiza kosztów-konsekwencji	26
6 Model	28
6.1 Opis modelu	28
6.2 Struktura modelu.....	29
6.2.1 Stany modelu: “1. PNH i brak zakrzepicy” i “2. PNH i brak nowej zakrzepicy, historia zakrzepicy”	30
6.2.2 Stany w modelu: “3. PNH i pierwsza zakrzepica” i “4. PNH i kolejne wystąpienie zakrzepicy”	31
6.2.3 Stan modelu: “5. PNH i ESRD”	32
6.2.4 Stan modelu 6.: “PNH i ESRD i zakrzepica”	34
6.2.5 Początkowy rozkład pacjentów w stanach	35

6.3	Populacja	35
6.4	Horyzont czasowy.....	36
6.5	Parametry	36
6.5.1	Punkty końcowe dotyczące zdrowia	36
6.5.1.1	Umieralność.....	36
6.5.1.2	Podstawowe ryzyko zgonu skorygowane o wiek.....	36
6.5.1.3	Ryzyko zgonu związane z zakrzepicą i ESRD	37
6.5.1.4	Inne czynniki zwiększające ryzyko zgonu w PNH	39
6.5.1.5	Prawdopodobieństwo przejścia	39
6.5.1.6	Użyteczność stanów zdrowia.....	41
6.5.2	Parametry dotyczące kosztów	47
6.5.2.1	Koszt Ekulizumabu	47
6.5.2.2	Koszt BSC	52
6.5.2.3	Koszty jednostkowe przetoczeń	53
6.5.2.4	Koszt szczepienia przeciwko meningokokom.....	55
6.5.2.5	Koszty stanów/powikłań	56
6.6	Dyskontowanie	60
6.7	Podsumowanie założeń i parametrów	61
6.8	Walidacja modelu.....	63
6.8.1	Wyniki przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych	64
6.8.2	Wyniki przeglądu systematycznego badań użyteczności stanów zdrowia	69
6.9	Analiza wrażliwości	74
6.10	Analiza progowa.....	77
7	Wyniki analizy	78
7.1.1	Deterministyczna analiza wrażliwości	78
8	Dyskusja i ograniczenia.....	81
9	Podsumowanie i wnioski	83
10	Załączniki	86
10.1	Metodologia przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych	86
10.2	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych – spis badań włączonych i wykluczonych z analizy	89

10.3	Metodologia przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.....	91
10.4	Przegląd systematyczny badań użyteczności stanów zdrowia – spis badań włączonych i wykluczonych z analizy	97
10.5	Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia	100
Tabele	103
Ryciny	105
Piśmiennictwo	106

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena ekonomiczna (analiza kosztów i konsekwencji) finansowania ekulizumabu (Soliris®, Alexion) w ramach nowo utworzonego programu lekowego w populacji chorych z napadową nocną hemoglobinurią (NNH, PNH, ang. *paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*).

Strategia analityczna, struktura i parametry

W celu oceny kosztów i konsekwencji stosowania ekulizumabu w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC, ang. *best supportive care*) wśród pacjentów z PNH opracowano model Markowa. Model obejmuje 7 stanów zdrowia uwzględniających dwie główne cechy kliniczne PNH: zakrzepica i schyłkowa niewydolności nerek (ESRF, ang. *end-stage renal failure*). Innych powikłań PNH, m.in.: przewlekłej niewydolności nerek, nadciśnienia płucnego, uszkodzenia przewodu pokarmowego, bólu i zmęczenia powodujących niepełnosprawność^{110, 111, 115, 117}, nie włączono do modelu ze względu na brak dostępnych danych dotyczących prawdopodobieństwa zmiany stanu oraz kosztów dotyczących pacjentów nieleczonych ekulizumabem, u których wystąpiły wymienione powikłania.

Dla chorych z PNH nie jest dostępna inna opcja leczenia. Zgodnie z danymi historycznymi, postępowanie w zakresie objawów związanych z PNH ograniczone jest do opieki paliatywnej, niespecyficznego leczenia wspomagającego, obejmującego przetoczenia, stosowanie niespecyficzných leków w tym: antykoagulantów, leków narkotycznych i płynów. Stąd, ze względu na brak właściwego dedykowanego komparatora, w analizie kosztów konsekwencji porównywano ekulizumab z BSC w modelu dożywotnim. Przyjęto, że wszyscy chorzy w ramieniu ekulizumabu otrzymują leczenie refundowane ze środków publicznych.

Ocena ekonomiczna składa się z modelu kosztów i konsekwencji. W modelu konsekwencje zostały oszacowane w postaci dodatkowych lat życia (LYG) oraz lat życia w pełnym zdrowiu (QALY).

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Jedynym zidentyfikowanym dodatkowym kosztem z perspektywy chorego może być koszt szczepienia przeciwko *Neisseria meningitides*, który nie wpływa istotnie na wyniki i wnioski. Tym samym należy uznać, że wyniki z perspektywy płatnika odpowiadają wynikom z perspektyw łącznej.

W analizie przyjęto cenę zbytu netto 1 fiolki ekulizumabu (300 mg) na poziomie ████████ PLN. Po uwzględnieniu 8% stawki VAT oraz █████ marży hurtowej cenę detaliczną przyjęto na poziomie ████████ PLN za fiolkę. Nie zaproponowano instrumentów podziału ryzyka.

Zastosowano stopy dyskontowe określone przez AOTM. W ramach testowania niepewnych paramentów przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości.

Wyniki:

Stosowanie ekulizumabu jest związane z uzyskaniem:

- **18,4 zdyskontowanych lat życia,**
- **16,0 zdyskontowanych lat życia w pełnym zdrowiu.**

W dożywotnim horyzoncie czasowym koszty całkowite w ramieniu ekulizumabu oszacowano na [REDACTED] PLN.

Stosowanie BSC jest związane z uzyskaniem:

- **10,6 zdyskontowanych lat życia,**
- **5,3 zdyskontowanych lat życia w pełnym zdrowiu.**

W dożywotnim horyzoncie czasowym koszty całkowite w ramieniu BSC oszacowano na [REDACTED] mln PLN.

Wnioski

Ekulizumab oferuje dużą wartość kliniczną dla pacjentów z PNH. Jest pierwszym i jedynym lekiem o pozytywnym działaniu na przeżycie pacjentów i rokowanie w PNH.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że ekulizumab w porównaniu do BSC oferuje wyższą jakość życia oraz wydłuża życie chorych na PNH, ale jego jest związane z wyższymi kosztami. Przy czym korzyść kliniczna w dożywotnim horyzoncie czasowym może być uznana za bardzo dużą zarówno w kontekście zdyskontowanych lat życia (18,4 vs 10,6), jak i zdyskontowanych lat życia w pełnym zdrowiu (16,0 vs 5,3). W ocenie ekonomicznej należy również mieć na uwadze, że PNH jest chorobą ultraradką, co powoduje, że nie oszacowano klasycznych miar inkrementalnych (ICUR, ICER) oraz cen progowych.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują wyjątkowe korzyści ze stosowania ekulizumabu, co jest związane z bardzo dużym obciążeniem chorobą i wykazanymi bezpośrednimi korzyściami ze stosowania ekulizumabu.

Słowa kluczowe

ekulizumab, napadowa nocna hemoglobinuria, analiza kosztów-konsekwencji

Skróty i akronimy

aHUS	atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (ang. atypical hemolytic-uremic syndrome)
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care)
CKD	przewlekła niewydolność nerek (ang. chronic kidney disease)
eGFR	szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. estimated glomerular filtration rate)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
ESRF	Schyłkowa niewydolność nerek
FACIT-Fatigue	Funkcjonalna Ocena Terapii Chorób Przewlekłych – Zmęczenie (ang. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue)
GPI	glikozylofosfatydyloinozytol
ICUR	inkrementalny współczynników kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
LDH	dehydrogenaza mleczanowa
LYG	zyskane lata życia (ang. life years gained)
MAC	kompleks atakujący błonę (ang. aka Membrane Attack Complex)
MDS	zespół mielodysplastyczny
MRI	obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
NT-proBNP	N-Terminal B-type Natriuretic Peptide
PIG-A	glikan fosfatydyloinozytolu klasa-A
NNH/PNH	nocna napadowa hemoglobinuria (ang. paroxysmal nocturnal hemoglobinuria)
QALY	lata życia w pełnym zdrowiu (ang. quality-adjusted life-years)
QoL	jakość życia (ang. quality of life)
RBC	czerwone krwinki
RCT	randomizowane badanie kliniczne
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
TE	zakrzepica
ULN	górną granicą normy
UMC	Uniwersyteckie Centrum Medyczne
WBC	białe krwinki

1 Cel raportu

Celem analizy jest ocena kosztów i konsekwencji finansowania ekulizumabu (Soliris®, Alexion; ecu) w ramach nowo utworzonego programu lekowego w populacji z napadową nocną hemoglobinurią (NNH, PNH, ang. *paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*).

Ekulizumab jest jedynym zarejestrowanym lekiem o udowodnionym bezpieczeństwie i efektywności leczenia PNH. Ze względu na brak dedykowanego komparatora dla ekulizumabu, w analizie za leczenie alternatywne wybrano najlepsze leczenie wspomagające (BSC) głównie w postaci przetoczeń krwi. Należy zaznaczyć, że w modelu, w grupie leczonych ekulizumabem, chorzy również otrzymywali przetoczenia krwi, ale ze znacznie mniejszą częstością.

Kontekst analizy zgodnie z PICO (populacja, interwencja, komparator, wynik) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Kontekst analizy zgodnie z PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja	pacjenci z napadową nocną hemoglobinurią (NNH/PNH)
Interwencja	ekulizumab (Soliris®, Alexion)
Komparator	najlepsze leczenie wspomagające (BSC)
Perspektywa	płatnika publicznego – Narodowy Fundusz Zdrowia
Horyzont czasowy	dożywotni (70 lat)
Parametry kliniczne	redukcja ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowych; redukcja ryzyka rozwinięcia schyłkowej niewydolności nerek
Parametry kosztowe	bezpośrednie koszty medyczne na podstawie źródeł publicznych, literatury i opinii eksperta
Wyniki	<ul style="list-style-type: none"> • W ramieniu ekulizumabu: <ul style="list-style-type: none"> ○ koszty całkowite, ○ lata życia, ○ lata życia w pełnym zdrowiu. • W ramieniu BSC: <ul style="list-style-type: none"> ○ koszty całkowite, ○ lata życia, ○ lata życia w pełnym zdrowiu.

2 Charakterystyka choroby

Komisja Europejska wydała zgodę (EU/1/07/393/001) na zatwierdzenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej ekulizumabu w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS, ang. *atypical hemolytic-uremic syndrome*) oraz napadowej nocnej hemoglobinurii (PHN; *paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*), w leczeniu której, dowody klinicznych korzyści wykazano u pacjentów z hemolizą z jednym lub kilkoma objawami klinicznymi wskazującymi na dużą aktywność choroby, niezależnie od wcześniejszych przetoczeń lub bez przetoczeń.

Napadowa nocna hemoglobinuria jest ultraradką, stopniowo osłabiającą i zagrażającą życiu chorobą genetyczną charakteryzującą się przewlekłą hemolizą wewnątrznaczyniową wyzwalaną przez dopełniacz.^{110,115} Dowody kliniczne wskazują, że utrata białek regulujących dopełniacza (C55 and CD59) na powierzchni komórek krwi (czerwonych krwinek i płytek krwi) prowadzi do przewlekłej hemolizy wewnątrznaczyniowej wyzwalanej przez dopełniacz (przy podwyższonym poziomie dehydrogenazy mleczanowej $\geq 1,5$ raza powyżej normy). Prowadzi to do nieprawidłowej aktywacji płytek, zapalenia, powstania mikrozakrzepicy, niedokrwienia i zakrzepicy, skutkując niebezpiecznymi dla życia powikłaniami oraz, poza anemią, ciężkimi zachorowaniami łącznie z uszkodzeniem organów oraz wczesną śmiertelnością.^{1,2,3,110}

Brak regulacji układu dopełniacza stanowi istotny czynnik dla patofizjologii chorobowości i umieralności w PNH. Układ dopełniacza, nazywany również kaskadą dopełniacza lub ścieżką dopełniacza, stanowi element ludzkiego wrodzonego układu immunologicznego i jest nieustannie aktywny. Organizm chroni komórki i narządy przed przewlekłą aktywnością dopełniacza poprzez ekspresję regulatorów aktywności dopełniacza. Brak regulacji dopełniacza skutkuje przewlekłym uszkodzeniem śródbłonna, aktywacją płytek krwi, zapaleniem, niedokrwieniem i w efekcie niewydolnością narządów.

PNH jest wywoływana ekspansją klonalną jednej lub kilku hematopoetycznych komórek macierzystych w szpiku kostnym, który wytwarza czerwone krwinki, płytki krwi, białe krwinki i który nabył somatyczną mutację genu PIG-A. Mutacja genu PIG-A uniemożliwia ekspresję GPI-zakotwiczonych białek powierzchniowych, w tym inhibitorów dopełniacza CD55 i CD59 na powierzchni wszystkich komórek hematopoetycznych, nazywanych komórkami z niedoborem GPI lub komórkami PNH.^{4,115} Komórki krwi pozbawione inhibitorów dopełniacza są podatne na niekontrolowaną aktywność dopełniacza prowadzącą do hemolizy (rozpad erytrocytów) i aktywacji płytek krwi (co prowadzi do powstawania zakrzepicy).¹¹⁵

Układ dopełniacza dzieli się na dwie główne sekcje: ścieżkę bliższą i końcową. W szlaku bliższym istnieją 3 mechanizmy inicjujące aktywację dopełniacza w zależności od rodzaju

bodźca. Jednakże wszystkie drogi aktywacji dopełniacza łączą się na białku dopełniacza C3 i rozdzielają na białka C3a i C3b.^{5,6} C3b bierze udział w tworzeniu białka C5, skutkując podziałem cząsteczki C5 na C5a (peptyd prozapalny i prozakrzepowy) i C5b. Końcowe białka dopełniacza tworzą aktywujący komórki i lityczny kompleks atakujący błonę (MAC), który powoduje hemolizę krwinek czerwonych i powstanie prokoagulacyjnych cząstek błonowych, jak również aktywację płytek krwi i uszkodzenie komórek.

W obrębie ścieżki końcowej, podział białka C5 na powierzchni komórek krwi jest zazwyczaj zablokowany przez naturalny inhibitor dopełniacza CD55. GPI-zakotwiczone białko CD55 jest niewystarczające lub nie występuje na powierzchni komórek krwi PNH, co prowadzi do nadmiernej produkcji C5a i C5b, przyczyniając się do aktywacji leukocytów i płytek krwi, co w konsekwencji prowadzi do stanu zapalnego i zakrzepicy. Tworzenie MAC jest zwykle blokowane przez dołączony do dopełniacza inhibitor CD59, chroniąc komórki krwi przed lityczną aktywnością dopełniacza. Jednakże, ze względu na brak CD59, krwinki czerwone PNH ulegają lizie, a płytki są podatne na agregację i aktywację.

U pacjentów z PNH występuje co najmniej 1 z następujących objawów: zakrzepica, zaburzenia czynności nerek, ból brzucha, nadciśnienie płucne, ból w klatce piersiowej, duszność, uszkodzenia narządowe, ciężkie zmęczenie nieproporcjonalne do anemii lub anemia. Ze względu na różny obraz kliniczny PNH oraz charakter choroby zagrażającej życiu, konieczne jest prawidłowe i wczesne rozpoznanie.^{7,8,110}

2.1 Obciążenie chorobą

PNH wiąże się ze śmiertelnością na poziomie 35% w ciągu 5 lat od diagnozy, głównie ze względu na zakrzepicę, przewlekłą chorobę nerek i nadciśnienie płucne, pomimo leczenia wspomagającego, obejmującego przetoczenia i leczenie przeciwkrzepliwe.^{9,110,118} Objawy związane z hemolizą, takie jak ból brzucha, klatki piersiowej i duszność są związane ze zwiększonym ryzykiem zakrzepicy, uszkodzeniami narządowymi, niską jakością życia i wczesną śmiertelnością.^{10,11} Średni wiek w momencie wystąpienia choroby waha się od 30 do 40 roku życia, niemniej choroba może rozwinąć się w każdym wieku.^{12,110}

Przewlekła aktywacja i destrukcja komórek krwi PNH (hemoliza wewnątrznaczyniowa) oraz w następstwie wczesna aktywacja płytek stanowi główny mechanizm prowadzący do stanów chorobowych zagrażających życiu i przedwczesnej śmiertelności. Powikłania zagrażające życiu wywołane przewlekłą aktywacją dopełniacza obejmują zakrzepicę żył i tętnic, niewydolność nerek, powikłania w obrębie przewodu pokarmowego, nadciśnienie płucne ze znacznym spłyceniem oddechu, ból wieńcowy, ból wymagający podania środków przeciwbólowych, ciężkie zmęczenie niezależne od wystąpienia anemii i niski poziom

czerwonych krwinek. Wspomniane powikłania prowadzą również do obniżenia jakości życia wśród pacjentów z PNH.

2.2 Hemoliza jako czynnik ryzyka wystąpienia zagrażających życiu powikłań w PNH

Główny mechanizm PNH – nadmierna i utrzymująca się aktywność dopełniacza prowadząca do przewlekłej hemolizy i aktywacji płytek krwi – powoduje znaczne obciążenie pacjentów chorobą. Hemoliza prowadzi do redukcji całkowitej liczby erytrocytów, przyczyniając się w ten sposób do łatwo rozpoznawanej wśród pacjentów z PNH anemii. Uwolnienie wolnej hemoglobiny z hemolitycznych erytrocytów prowadzi bezpośrednio do konsumpcji tlenu azotu, co powoduje zwężenie naczyń i innych mięśni gładkich oraz aktywację płytek krwi, prowadząc do powstania zakrzepicy, przewlekłej choroby nerek (CKD), nadciśnienia płucnego i uszkodzenia narządowego.^{13,14,15,16} Ponadto płytki krwi PNH są podatne na aktywację w wyniku przewlekłego tworzenia się kompleksu atakującego błonę (MAC), co prowadzi do agregacji płytek i powstawania zakrzepicy.¹ U pacjentów z PNH obserwowano zużycie płytek krwi prowadzące do powstawania mikrozakrzepów i zakrzepicy oraz zagrażających życiu powikłań.¹⁷ Opisane powyżej objawy przyczyniają się do istotnego skrócenia życia pacjentów z PNH oraz obniżenia jakości życia z powodu bólu brzucha, duszności i dysfagii. (tabela poniżej).^{11,12,18,110}

Tabela 2. Odsetki zapadalności objawów klinicznych w hemolitycznej PNH.

Objawy kliniczne	Odsetek zapadalności(%)
Niedokrwistość	90% ¹
Zakrzepica	40% ²
Zakrzepica subkliniczna	60% ³
Przewlekła choroba nerek**	64% ⁴
Hemoglobinuria	>90% ⁵
Zmęczenie, obniżenie jakości życia	96% ⁶
Ból brzucha	57% ⁷
Duszność	66% ⁸
Dysfagia	41% ⁹
Zaburzenia erekcji	47% ¹⁰
Zaburzenia szpiku kostnego	10%-68% ¹¹

*Obserwowano u pacjentów, u których nie zdiagnozowano klinicznej zakrzepicy.

**Przewlekłą chorobę nerek raportowano w stadiach 1-5 zgodnie z kryteriami US National Kidney Foundation zamieszczonymi na http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_ckd/p4_class_g1.htm.

1) de Latour 2008¹⁹; 2) Hillmen 2007¹⁵; 3) Hill 2006²⁰; 4) Hillmen 2010¹⁶; 5) Rother 2005¹³; 6) Hillmen 2004²¹; Hillmen 2006²²; 7) Lee 2010⁵²; Meyers 2007²³; 8), 9), 10) Meyers 2007²³; 11) de Latour 2008¹⁹; Hillmen 2006²².

Dodatkowo, PNH jest chorobą przewlekłą i postępującą. Pomimo, że ciężkie objawy mogą nie występować otwarcie w czasie napadu lub między napadami, powikłania związane z PNH będą w dalszym ciągu pogarszały się w wyniku przewlekłej hemolizy, co jest poparte dowodami w postaci zwiększonej chorobowości i umieralności w czasie.^{19,110} Najnowsze dowody potwierdziły, że podwyższony poziom LDH $\geq 1,5$ x GGN w momencie rozpoznania stanowi czynnik ryzyka wystąpienia niebezpiecznych dla życia powikłań.^{11,24}

W dużym, retrospektywnym badaniu klinicznym odnotowano znacznie częstsze występowanie zgonów (14% vs. 4%; $p=0,048$), zakrzepicy (22% vs. 4%; $p=0,003$) i bólów żołądkowo-jelitowych (53% vs. 32%; $p=0,007$) u pacjentów z podwyższonym poziomem hemolizy (LDH $\geq 1,5$ raza powyżej normy) w porównaniu z pacjentami bez hemolizy.^{24,25,26} Wykazano, że podwyższony poziom hemolizy stanowi niezależny czynnik predykcyjny umieralności (OR=10,57 [95% CI: 1,36; 81,93], $p=0,024$) i ma znaczny związek z przedwczesną umieralnością w porównaniu z LDH $< 1,5$ raza powyżej normy (jednoczynnikowy OR=5,0 [95% CI: 1,15; 21,70], $p=0,009$).²⁶ U pacjentów z PNH oraz LDH $\geq 1,5$ x GGN w momencie diagnozy obserwowano 4,8 raza większe ryzyko zgonu

w porównaniu do populacji ogólnej dopasowanej pod względem wieku i płci ($p < 0,001$), natomiast u pacjentów z $LDH < 1,5 \times GGN$ ryzyko zgonu było zbliżone do populacji ogólnej dopasowanej pod względem wieku i płci ($p = 0,824$).²⁶ Inne czynniki potencjalnie związane ze wzrostem umieralności (wiek, płeć lub współwystępowanie anemii aplastycznej/innych zaburzeń szpiku) nie były znacząco zróżnicowane między populacjami PNH z $LDH \geq 1,5 \times GGN$ i $LDH < 1,5 \times GGN$. W dalszej kolejności, w wyniku przeprowadzonej analizy wrażliwości wykazano, że wyższe progi LDH wynoszące 3,0 (OR=1,8 [95% CI: 0,78, 4,09], $p = 0,162$) i 5,0 (OR=2,0 [95% CI: 0,91, 4,32], $p = 0,082$) powyżej normy w momencie diagnozy nie stanowiły lepszych czynników prognostycznych.

$LDH \geq 1,5$ raza powyżej normy u pacjentów z PNH stanowi również niezależny czynnik ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (OR=7,0 [95 % CI: 1,5; 32], $p = 0,013$).¹¹ U pacjentów z PNH i podwyższonym poziomem hemolizy występuje 8,6 razy większe ryzyko (OR=8,57 [95% CI: 2,0; 36,68], $p < 0,001$) wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w porównaniu z pacjentami z PNH bez podwyższonego poziomu hemolizy.²⁷ Podwyższony poziom hemolizy w połączeniu z innymi objawami, takimi jak ból brzucha, ból w klatce piersiowej, duszność, hemoglobinuria, poziom $LDH \geq 1,5$ raza powyżej normy powoduje jeszcze większe ryzyko wystąpienia TE – 10,3-17,8 razy w porównaniu z pacjentami bez podwyższonego poziomu hemolizy lub objawów związanych z hemolizą.¹¹ Powyższe dowody wskazują, że hemoliza jest czynnikiem ryzyka wczesnej umieralności i niebezpiecznych dla życia powikłań.

2.3 Wczesna śmiertelność

Odsetki 5- i 10-letnich przeżyć dla pacjentów z PNH wahają się od 15% do 50%, a różnorodność zależy od włączenia pacjentów z PNH z hemolizą i bez hemolizy w różnych badaniach wymienionych w poniższej tabeli. W badaniu Hillmen 1995¹¹⁰ i Kelly 2011¹¹¹ analizowano chorych tylko z objawami hemolizy. Ponieważ mediana wieku wystąpienia choroby przypada na 30-40 rok życia wiele zgonów następuje w wieku produkcyjnym.^{110,115}

Tabela 3. Odsetki zgonów dla różnych grup pacjentów z PNH - 5 i 10 lat od rozpoznania.

Czas od rozpoznania	Hillmen 1995 ¹¹⁰ (N=80, UK)	Socie 1996 ¹¹⁸ (N=220, Francja)	Nishimura 20049 (N=173, US)	Nishimura 20049 (N=177, Japonia)	Kelly 2011 ¹¹¹ (N=30, UK)
5 lat	35%	22%	15%	17%	34%
10 lat	50%	35%	30%	30%	n/d

Zakrzepica, uszkodzenie i niewydolność nerek oraz inne uszkodzenia organów wywołane postępującą wewnątrznaczyniową hemolizą, stanowią główne powikłania prowadzące do zgonu pacjentów z PNH.^{14,15,16,24,111} Ryzyko wystąpienia zakrzepicy u pacjentów z PNH jest 150 razy większe niż w ogólnej populacji^{28,29} i wiąże się z istotnie słabszym rokowaniem – 10,2-krotnie wyższym względnym ryzykiem zgonu.¹¹⁸ Ponadto wśród pacjentów z PNH występuje wysoka zapadalność na przewlekłą chorobę nerek; wykazano, że niewydolność nerek stanowi istotną przyczynę przedwczesnych zgonów u około 8%-18% pacjentów z PNH.^{9,16,30} Nadciśnienie płucne związane z hemolizą, występujące często wśród pacjentów z PNH, również wiąże się z wczesną śmiertelnością.^{31,32}

2.4 Zakrzepica

Zakrzepica jest powikłaniem PNH budzącym największe obawy – stanowi również główną przyczynę zgonów pacjentów z PNH. W najnowszym raporcie dotyczącym pacjentów w Meksyku, zakrzepica występowała u 35% chorych.³³ Zakrzepica jest klinicznie rozpoznawana u około 40% pacjentów z PNH i odpowiada za 40-67% zgonów związanych z PNH.¹⁵ Pierwsze zdarzenie zakrzepowo-zatorowe może być śmiertelne, a wystąpienie zakrzepicy zwiększa ryzyko zgonu 5-10-krotnie.^{15,118} Zakrzepica może występować niespodziewanie w wielu lokalizacjach, zarówno w żyłach, jak i tętnicach.^{1,15,1119} W badaniach klinicznych wykazano, że u około 60% pacjentów z PNH bez zdiagnozowanego klinicznie zdarzenia zakrzepowo-zatorowego obserwowano dowody wystąpienia skrzepu po przeprowadzeniu pomiaru za pomocą wysokoczułego rezonansu magnetycznego, wskazujące na istniejące ryzyko zakrzepowo-zatorowe u pacjentów z PNH pomimo nieobecności dowodów klinicznych zdarzenia zakrzepowo-zatorowego i stosowania leczenia profilaktycznego antykoagulantami.^{15,20,34} Ponadto u wielu pacjentów występuje podwyższony poziom markerów prozakrzepowych (d-dimer) i prozapalnych (IL-6) bez dowodów wcześniejszej klinicznej zakrzepicy, wykazując obecnie istniejące i postępujące ryzyko zapalenia i zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.^{17,35} Podwyższone ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych wykazano u 61% i 75% pacjentów z PNH w badaniach francuskich i amerykańskich.^{35,36}

Badania te wspierają pogląd, iż ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z PNH jest spowodowane hemolizą wyzwalaną przez dopełniacz (wyzwalaną przez C5b-9) skutkującej konsumpcją tlenu azotu (NO) i podwyższeniem C5a. Związek między aktywacją dopełniacza i kaskadą koagulacyjną wywołuje kilka mechanizmów zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w PNH. Obejmują one hemolizę wyzwalaną przez dopełniacz prowadzącą do obniżenia poziomu tlenu azotu, toksyczności wolnej hemoglobiny, aktywacji płytek krwi i dysfunkcji śródbłonna.¹ Konsumpcja tlenu azotu przez hemolityczną wolną hemoglobinę prowadzi do zwężenia światła naczyń małych arterio li, aktywacji płytek krwi, a w efekcie zakrzepicy i niedokrwienia, nawet podczas nieobecności

klinicznie wyraźnego zdarzenia zakrzepowo-zatorowego i bez wcześniejszego przetoczenia.^{13,35,36,37} Opisane mechanizmy wykazują dlaczego zakrzepica wywołana przez dopełniacz nie jest efektywnie leczona oraz nie istnieje efektywny sposób postępowania z wykorzystaniem leczenia przeciwzakrzepowego w PNH.^{15,19,111} W kilku dużych wielośrodkowych badaniach klinicznych wykazano, że warfaryna nie hamuje rozwoju zakrzepicy wywołanej hemolizą wśród pacjentów z PNH.^{15,19,111} Nawet do 46% pacjentów otrzymujących leczenie przeciwzakrzepowe wciąż doświadcza zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.^{11,19,38}

2.5 Niewydolność nerek

Niewydolność nerek/przewlekła choroba nerek wywołana powikłaniami hemolizy występuje u do 64,6% pacjentów¹⁶ i według doniesień odpowiada za 8%-18% zgonów związanych z PNH.⁹ Wśród pacjentów z PNH o eGFR <60 ml/min lub uszkodzeniem nerek w historii obserwowano istotnie podwyższone prawdopodobieństwo wczesnej śmiertelności w porównaniu z pacjentami z PNH, u których nie wystąpiło uszkodzenie nerek ($p < 0,0001$, OR=3,1; [95%CI: 1,2; 8,2]).¹⁰ Ocena stadiów 1-2 przewlekłej choroby nerek określa wczesne uszkodzenie nerek zgodnie z pomiarem proteinurii.³⁹ Obecność proteinurii stanowi czynnik ryzyka wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek oraz zawału mięśnia sercowego i zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.^{40,41,42}

Przewlekła hemoliza prowadzi do nagłej i postępującej choroby nerek wywołanej wysokim poziomem wolnej hemoglobiny, postępującym gromadzeniem żelaza, zapaleniem nerek wywołanym hemem i postępującym zapaleniem cewkowo-śródmiąższowym i następującym po nim zwłóknieniem.^{16,43,44,45,46} Powolne uszkodzenie nerek wynikające z postępującego przeładowania hemem prowadzi u blisko 90% chorych z PHN do poważnych zdarzeń klinicznych w obrębie nerek.¹⁶ Podczas sekcji zwłok oznaki uszkodzenia nerek obserwowano u 100% pacjentów z PNH.⁴³

Przewlekła choroba nerek wiąże się z wieloma powikłaniami, łącznie z nadciśnieniem, chorobami serca, kości, anemią, niedożywieniem białkowym, neuropatią, deregulacją metaboliczną, zaburzonym funkcjonowaniem/dobrostanem, niewydolnością nerek wymagającą ostrej i/lub przewlekłej dializy i zgonem.^{47,48,49} Nieprawidłowa struktura nerki spowodowana hemolizą jest powszechnie obserwowana podczas nieinwazyjnego obrazowania wśród pacjentów z PNH, łącznie z chorymi z niższym poziomem hemolizy.

Poza uszkodzeniem nerek, pacjenci mogą doświadczać napadów ostrej epizodycznej hemolizy i ciężkiej hemoglobinurii, co może z kolei prowadzić do ostrej niewydolności nerek. Ostra niewydolność nerek stanowi główny czynnik ryzyka przewlekłej niewydolności nerek, ale przebiegająca w utajony sposób hemoliza stanowi znacznie częstszą jej przyczynę - u większość pacjentów z PNH z przewlekłą niewydolnością nerek nie obserwowano wcześniejszej ostrej niewydolności nerek.^{9,16}

2.6 Nadciśnienie płucne: duszność i ból w klatce piersiowej

Nadciśnienie płucne związane jest ze słabymi wynikami i stanowi częstą manifestację przewlekłej hemolizy w około 50% przypadków chorych na PNH.¹⁴ Nadciśnienie płucne stanowi niezależny czynnik predykcyjny zgonu wśród pacjentów z innymi schorzeniami hemolitycznymi (RR=5,1; [95% CI: 2,1-12,5]; $p<0,001$).⁵⁰ Zużycie tlenu azotu wywołane hemolizą przyczynia się do postępującego nadciśnienia płucnego ze współistniejącym zwężeniem światła naczyń, aktywacją i agregacją płytek krwi, osłabioną fibrynolizą i trombofilią.^{13,14} Echokardiografia metodą Dopplera i obrazowania serca za pomocą rezonansu magnetycznego wykazują podwyższone ciśnienie w tętnicy płucnej oraz obniżone funkcjonowanie prawej komory u około 50% badanych pacjentów z PNH.³⁴ Również poziom N-końcowego fragmentu peptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP), nieinwazyjnego markera dla nadciśnienia płucnego i funkcji serca, był podwyższony u blisko 50% badanych pacjentów.¹⁴

Duszność, będąca częstym objawem nadciśnienia płucnego, dotyka 66% pacjentów z PNH; większość z nich ocenia natężenie duszności na przynajmniej umiarkowane do ciężkiego i zgłasza zaniepokojenie wywołane płytkością oddechu.²³ Poprawa w zakresie duszności wśród pacjentów z PNH jest istotna i skorelowana ze zmianami pomiarów ciśnienia płucnego, które jest związane z wewnątrznaczyniową hemolizą, niezależną od niedokrwistości.^{14,30}

Zarówno ból klatki piersiowej, jak i duszność – dwa powszechne objawy nadciśnienia płucnego – związane są z hemolizą i prowadzą do obniżenia jakości życia. Ponadto stanowią czynnik ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. W jednym z badań za pomocą obrazowania rezonansu magnetycznego u 6 na 10 pacjentów z PNH zidentyfikowano płucny zator subkliniczny, a u 2 pacjentów obserwowano obecność blizny na sercu, co świadczyło o przebyłym lecz nie podejrzanym uszkodzeniu niedokrwinnym.³⁴ Analiza dużego rejestru wykazała, że pacjenci z bólem klatki piersiowej mieli 2,7 razy większe ryzyko wystąpienia zakrzepicy (OR=2,74, [95%CI: 1,2; 6,5]; $p=0,022$) w porównaniu z pacjentami bez bólu klatki piersiowej.¹¹ Ryzyko wystąpienia zakrzepicy wzrasta 19-krotnie w przypadku porównania pacjentów z LDH $\geq 1,5$ raza powyżej normy podczas rozpoznania i bólem klatki piersiowej versus pacjenci z PNH bez hemolizy i bólu klatki piersiowej ($p<0,001$).¹¹ Podobnie, u pacjentów z dusznością ryzyko zakrzepicy (OR=2,86, [95%CI: 1,4; 5,2] $p=0,0003$) jest 2,9-krotnie większe w porównaniu z pacjentami bez duszności; ryzyko zakrzepicy wzrasta 10,4-krotnie wśród pacjentów z LDH $\geq 1,5$ raza powyżej normy podczas rozpoznania i dusznością w porównaniu z pacjentami z PNH bez hemolizy i duszności.¹¹

2.7 Ból brzucha

Powtarzający się ból brzucha jest niedostatecznie rozpoznawanym, istotnym objawem często powodującym niepełnosprawność wśród pacjentów z PNH. Ból brzucha występuje u ponad 50% pacjentów z PNH.^{23,51} Jest związany z wczesną śmiertelnością i występowaniem zakrzepicy.⁵² U pacjentów z PNH raportujących ból brzucha, ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych było 2,8 raza większe w porównaniu z pacjentami, którzy nie doświadczyli bólów brzucha, a u pacjentów z potwierdzoną hemolizą (LDH $\geq 1,5$ raza powyżej normy) z bólem brzucha ryzyko zdarzenia zakrzepowo-zatorowego było 17,8 razy większe niż u pacjentów bez hemolizy i bólu brzucha (OR=17,8, [95%CI: 2,3; 136,0]; p=0,006).¹¹ Ból brzucha stanowi nie tylko czynnik ryzyka wczesnej śmiertelności, ale również przyczynia się do odczuwania niepokoju przez 100% pacjentów zgłaszających występowanie tego objawu.²³ Wielu pacjentów, u których występuje ból brzucha związany z PNH może także wymagać hospitalizacji lub zastosowania środków narkotycznych w celu uśmierzania bólu.^{52,53,115} W jednym dużym retrospektywnym badaniu raportowano wystąpienie bólu brzucha u 75% pacjentów z PNH, którym wystawiano recepty na leki opioidowe.⁵¹

Ból brzucha u pacjentów z PNH jest najczęściej wywołany zmniejszeniem poziomu tlenu azotu wyzwalanym przez dopełniacz powodując dystonię mięśni gładkich oraz zakrzepicą małych lub dużych naczyń w krążeniu krezkowym.¹¹⁵ Wynik biopsji przedstawia ogniskowe, ostre i przewlekłe zapalenie, skrzepy fibrynowe i niedokrwioną martwicę w naczyniach wewnątrzbrzusznych.^{54,55,56} Zawał jelita jest dobrze znanym ciężkim stanem medycznym silnie związanym z umieralnością.⁵⁷ Wykazano, że ból brzucha w PNH jest o niedokrwiennej etiologii, podkreślając znaczenie leczenia współistniejącej przewlekłej aktywacji dopełniacza i hemolizy odpowiedzialnych za ból brzucha.^{54,56,58,59,60,61}

2.8 Przetoczenia

Przetoczenia mogą być wymagane u chorych z niedokrwistością związaną z zaburzeniami szpiku kostnego i/lub hemolizą. W dużym badaniu obejmującym 454 pacjentów z PNH, 50% pacjentów hemolitycznych wymagało przetoczeń w ciągu 12 miesięcy od rozpoznania.¹⁹ W innej kohorcie Kelly i wsp. raportowali przeprowadzenie przynajmniej jednego przetoczenia wśród 75% pacjentów w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia ekulizumabem.¹¹¹ Mimo że hamowanie hemolizy wyzwalanej przez dopełniacz za pomocą ekulizumabu znacznie zmniejsza konieczność przeprowadzania przetoczeń, niektórzy pacjenci mogą wymagać ich zastosowania ze względu na zaburzenia funkcji szpiku kostnego (np. wystąpienia zespołu mielodysplastycznego, aplazji) lub przełom hemolityczny, który może pokrywać się z aktywacją dopełniacza wywołaną zakażeniem.¹¹¹

Wbrew historycznemu postrzeganiu, należy zwrócić uwagę, że zakres przebytych i aktualnie prowadzonych przetoczeń nie odzwierciedla ryzyka klinicznego związanego

z hemolizą wśród pacjentów z PNH. Wśród pacjentów niewymagających przetoczeń obserwowana jest podobna częstość hemolizy i występowanie objawów związanych z hemolizą, takich jak: zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, ból brzucha, duszność i zmęczenie.⁵¹ Ocena 44 pacjentów z PNH z podwyższonym poziomem hemolizy, u których nie przeprowadzono przetoczeń, wykazała, że 87% (n=39) zgłaszało obniżenie jakości życia udokumentowanej przez pacjenta lub lekarza.³⁷ Należy zaznaczyć, że, podobnie jak w innych studiach przypadku pacjentów z PNH, u których nigdy nie prowadzono przetoczeń, w omawianej kohorcie dominująca była objawowa zakrzepica raportowana u 28% pacjentów (odsetek zdarzeń zakrzepowo-zatorowych 7,85 zdarzeń na 100 pacjentolat). Podsumowując, powyższe dowody podkreślają kluczową rolę końcowej aktywności dopełniacza i przewlekłej hemolizy z podwyższonym poziomem LDH w określaniu istotnego obciążenia chorobą w ciągu całego życia chorego, podczas gdy przetoczenia stanowią tylko jedną z konsekwencji hemolizy.

2.9 Zmęczenie nieproporcjonalne do niedokrwistości

Znaczenie ciężkości i obciążenie zmęczeniem w PNH jest niewystarczająco uwzględniane przez lekarzy, jako wyraźny objaw PNH, który istotnie wpływa na jakość życia pacjenta. W przybliżeniu 77% pacjentów z PNH zgłasza zmęczenie w stopniu umiarkowanym do ciężkiego, a 85% jako przyczynę niepokoju.²³ Stosowane obecnie leczenie wspomagające w PNH jest nieodpowiednie; o czym świadczy fakt, że blisko 76% pacjentów z PNH musi stopniowo modyfikować swoje codzienne aktywności w związku z objawami związanymi z PNH, a 17% chorych jest niezatrudnionych ze względu na zmęczenie wynikające z PNH.²³

Poziom hemoglobiny nie oddaje adekwatnie stopnia zmęczenia lub jakości życia odczuwanych przez pacjentów z PNH, jak ma to miejsce w przypadku innych schorzeń wywołujących anemię, łącznie z nowotworami.²³ W badaniach klinicznych wykazano, że zmęczenie wśród pacjentów z PNH wywołane jest hemolizą wewnątrznaczyniową oraz jest niezależne od zmian w zakresie ciężkości niedokrwistości.^{30,62} Analiza wieloczynnikowa wskazuje, że hemoliza, a nie niedokrwistość, jest niezależnym czynnikiem wywołującym zmęczenie u pacjentów z PNH.⁶³ Zmniejszenie poziomu tlenu azotu wydzielanego przez dopełniacz, a także niedokrwienie powodują ciężkie zmęczenie wśród pacjentów z PNH poprzez aktywację układu hemostatycznego, zapalenie, niewydolność nerek i nadciśnienie płucne. Wykazano, że terminalna aktywacja dopełniacza podnosi poziom stężenia IL-6 w surowicy.⁶⁴ Stężenie IL-6 w surowicy jest ściśle związane ze zmęczeniem ($r=0,65$; $p<0,0001$) oraz jest istotnie wyższe u pacjentów z PNH doświadczających zmęczenia w porównaniu z pacjentami, u których nie odnotowano zmęczenia. Poziom IL-6 w surowicy jest również podwyższony podczas doświadczania przewlekłego stresu psychologicznego.^{65,66}

Tradycyjne środki stosowane do leczenia niedokrwistości, takie jak przetoczenia czerwonych krwinek, stosowanie erytropoetyny i folianów, mogą być efektywne w zakresie produkcji czerwonych krwinek, jednakże nie przeciwdziałają ciągłej hemolizie, która stanowi przyczynę postępującej zapadalności na choroby współistniejące i śmiertelności oraz może powodować skrajne zmęczenie, jakiego doświadczają chorzy na PNH.⁶³ W związku z powyższym, opisane terapie są nieodpowiednie w leczeniu anemii w zakresie rozwiązania problemu zmęczenia i niedokrwistości doświadczanych przez pacjentów z PNH.

2.10 Jakość życia związana ze zdrowiem

Z powodu wszystkich opisanych powyżej powodów, jakość życia pacjentów z PNH jest niska, co ma negatywny wpływ na codzienne czynności. W najnowszej ankiecie przeprowadzonej wśród pacjentów z PNH, objawy przez nich doświadczane są raportowane przeważnie jako umiarkowane do bardzo ciężkich oraz wywołują w pacjentach znaczący niepokój.²³ Obciążenie chorobą było obserwowane wśród pacjentów z PNH, spośród których 76% stopniowo modyfikowało codzienne zajęcia, aby poradzić sobie z chorobą, natomiast bezrobocie stanowiło konsekwencję w przypadku 17% chorych. Niemal wszyscy ankietowani pacjenci (96%) doświadczali zmęczenia, a ponad 50% z nich zgłaszało wystąpienie bólu brzucha (prawdopodobna manifestacja niedokrwienia i zakrzepicy) i płytkiego oddechu (duszność, manifestacja nadciśnienia płucnego). 41% pacjentów zgłosiło wystąpienie dysfagii, a 47% mężczyzn – zaburzenia erekcji. W przypadku przynajmniej 3/4 wszystkich ankietowanych pacjentów, wszystkie opisane objawy były raportowane przez pacjentów, jako umiarkowanie ciężkie do bardzo ciężkich, a wszystkie z nich powodowały niepokój u ponad 85% chorych.

3 Strategia analityczna – ogólne informacje dotyczące podejścia zastosowanego podczas modelowania

Wstęp

Celem analizy było porównanie ekulizumabu z najlepszym wspomagającym leczeniem w modelu kosztów-konsekwencji.

Do parametryzacji modelu wykorzystano dane z literatury oraz dane z raportu oceny technologii medycznej złożonej w Holandii (dane nieopublikowane). Ocenę dla warunków holenderskich przeprowadziła dr Petra Muus, która jest uznanym ekspertem specjalizującym się w PHN, z zespołem ekonomistów zdrowia z Holandii. Dane pochodzące z raportu mają referencje: “Assessment of Cost-Effectiveness and Appropriate Use Based on Outcomes Research Dossier for Eculizumab (Soliris®) for the treatment of: Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria (PNH) for continuation of the position in the NZa policy guideline Weesgeneesmiddelen (Orphan drugs), Final dossier, June 2012” – analiza została dołączona do opracowania.

Definicja najlepszego leczenia wspomagającego (BSC)

Wyłączając ekulizumab nie ma dostępnego efektywnego lub zarejestrowanego leczenia hemolizy wyzwalanej przez dopełniacz, który jest mechanizmem odpowiedzialnym za znaczną zapadalność na choroby współistniejące i śmiertelność wśród pacjentów z PNH.¹¹⁵

Historycznie postępowanie w PNH miało charakter paliatywny i niecelowany, koncentrowało się jedynie na próbie wyrównania niedokrwistości, a nie na postępujących, ciężkich i zagrażających życiu zdarzeniach wynikających z przewlekłej hemolizy.¹¹⁵ Pomimo najlepszej opieki wspomagającej, ok. 35% pacjentów z PNH umiera w ciągu 5 lat od rozpoznania.^{110,111}

Obecnie leczenie wspomagające obejmuje przetoczenia krwi i niespecyficzne leki, takie jak antykoagulanty, narkotyki i płyny.¹¹⁵ Terapie te stanowią w dużej mierze leczenie paliatywne niedokrwistości i bólu. Nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych, które wskazywałyby na efektywność lub bezpieczeństwo któregośkolwiek z tych środków wspomagających wśród pacjentów z PNH. Pacjenci w dalszym ciągu odczuwają negatywne skutki wywołane postępującą chorobą takie jak skrócony czas życia, nawracająca zakrzepica, choroba nerek, nadciśnienie płucne, ostry ból, osłabiająca duszność i niska jakość życia.^{15,16,110,111}

4 Perspektywa

Zgodnie z wytycznymi AHTAPol dotyczącymi prowadzenia ocen technologii medycznych (HTA)⁶⁷ oraz rozporządzenia Ministra Zdrowia w zakresie wymagań minimalnych⁶⁸, które muszą być spełnione w analizie dołączonej do wniosku refundacyjnego, analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego finansującego usługi zdrowotne, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia
- oraz łączonej płatnika publicznego i pacjenta.

Jedynym zidentyfikowanym dodatkowym kosztem z perspektywy chorego może być koszt szczepienia przeciwko *Neisseria meningitides*, który nie wpływa istotnie na wyniki i wnioski (szacowany udział kosztów szczepienia w kosztach całkowitych jest <0,001% - patrz rozdz. 6.5.2.4.)

Tym samym należy uznać, że wyniki z perspektywy płatnika odpowiadają wynikom z perspektyw łącznej.

5 Metodologia oceny ekonomicznej – analiza kosztów-konsekwencji

Ocena ekonomiczna składa się z modelu kosztów i konsekwencji. W modelu konsekwencje zostały oszacowane w postaci dodatkowych lat życia (LYG) oraz lat życia w pełnym zdrowiu (QALY).

Standardowa analiza kosztów-żyteczności i oszacowania inkrementalnych współczynników kosztów użyteczności zostały uznane za nieodpowiednie do ekonomicznej oceny leków sierocych.

Wysoki koszt leku sierociego w połączeniu z korzyścią kliniczną (konsekwencjami) nie będzie w stanie wygenerować wartości ICUR poniżej ustalonego progu. W konsekwencji, jak zauważył Drummond 2007⁶⁹, stosowanie tradycyjnego modelowania ekonomicznego i progów opłacalności w chorobach sierocych może mieć dyskryminujący wpływ na pacjentów z ultrarazadkami chorobami.

Ponieważ stosowanie leków sierocych obejmuje bardzo małe grupy pacjentów, z definicji, w celu umożliwienia komercyjnego rozwoju leków, leki te są często bardzo drogie. Opierając finansowanie a przez to dostęp pacjenta do leczenia na standardowych miarach kosztów-efektywności, może to skutkować brakiem dostępu do leków w chorobach ultrarazadkowych – co może być sprzeczne z preferencjami społecznymi.

Wyzwania związane z oceną ekonomiczną dla leków, które będą wykorzystywane w leczeniu chorób ultrarazadkowych jest również uznawane przez największe instytucje związane z oceną technologii medycznych. Na przykład, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) wyraźnie wskazuje na inne kryteria oceny niż stosowane w konwencjonalnych standardowych ocenach technologii medycznych:

“Given the very small numbers of patients living with these very rare conditions a simple utilitarian approach, in which the greatest gain for the greatest number is valued highly, is unlikely to produce guidance which would recognise the particular circumstances of these very rare conditions. These circumstances include the vulnerability of very small patient groups with limited treatment options, the nature and extent of the evidence, and the challenge for manufacturers in making a reasonable return on their research and development investment because of the very small populations treated.”⁷⁰

NICE wyraźnie wskazuje, że decyzje nie powinny być oparte na jednej mierze efektywności kosztowej - w przeciwieństwie do standardowych ocen technologii, gdzie współczynniki inkrementalne (ICUR) są porównywane z progami opłacalności.

Stąd w ocenie ekonomicznej ekulizumabu przedstawiono analizę kosztów i konsekwencji, w celu podkreślenia znaczenia jakości życia i zwiększenia przeżycia całkowitego w grupie chorych leczonych ekulizumabem oraz szacowania kosztów.

6 Model

Model omówiono w poniższych podrozdziałach.

6.1 Opis modelu

Model ekonomiczny jest modelem Markowa, tj. modelem przejścia między zdefiniowanymi stanami zdrowia. Modele przejścia oparte na stanach zdrowia są odpowiednie do analizowania chorób o łatwych do określenia powikłaniach (zdarzeniach związanych z chorobą), które oparte są na ciągłym w czasie ryzyku (w przeciwieństwie do pacjentów z PNH, u których występuje wiele różnych i trudnych do przewidzenia i określenia powikłań; każdy z tych pacjentów ma również odmienny profil bezpieczeństwa). Model przejścia oparty na stanach zdrowia składa się z określonej liczby stanów (tj. stanów zdrowia lub Markowa). Stany definiowane są parametrami choroby, takimi jak ciężkość schorzenia, które są istotne zarówno dla pacjentów, jak i lekarzy. Rozwój choroby lub wystąpienie powikłań reprezentowane jest w modelu, jako przejście z jednego stanu do innego.

Horyzont czasu uwzględniony w modelu podzielony jest na równe okresy nazywane cyklami, a długość cyklu określana jest tak, aby przedstawiać klinicznie istotny przedział czasu. Podczas każdego cyklu pacjent może przejść z jednego stanu do innego lub może pozostać w tym samym stanie. Prawdopodobieństwo przejścia z jednego stanu do innego podczas cyklu obliczane jest na podstawie danych epidemiologicznych lub pochodzących z badań klinicznych.

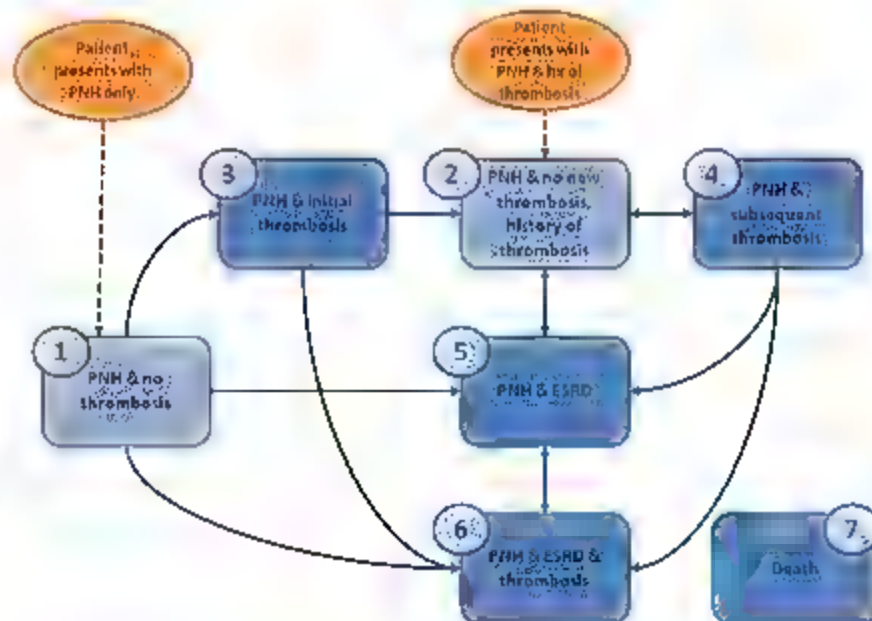
Proces Markowa określany jest poprzez początkowy rozkład pacjentów w stanach oraz prawdopodobieństwo przejścia dla każdego pacjenta, które może nastąpić w kolejnych cyklach. Aby proces Markowa został ukończony, musi zawierać przynajmniej jeden stan, którego pacjent nie może opuścić, tj. „stan pochłaniający”. Po przebyciu odpowiedniej liczby cykli wszyscy pacjenci znajdują się w stanie/stanach pochłaniających, które zazwyczaj reprezentują zgon.

Każdy cykl spędzony w zdrowiu lub stanie Markowa jest związany z efektem, takim jak użyteczność zdrowia przeliczona na wartość roczną (tj. lata życia skorygowane stanem zdrowia, QALY), oraz kosztem leku i stanu choroby. Na końcu procesu Markowa obliczane są łączne koszty i efekty dla pacjentów w danym ramieniu leczenia w modelu, gdzie ramiona odpowiadają strategiom leczenia (tj. leczenie ekulizumabem lub przewlekłe najlepsze leczenie wspomagające).

6.2 Struktura modelu

Na Rycinie 1 przedstawiono strukturę Modelu Markowa opracowanego do oceny kosztów-efektywności ekulizumabu stosowanego u chorych z PHN w porównaniu do leczenia wspomagającego. Model zawiera 7 stanów zdrowia obejmujących dwie główne cechy kliniczne PHN – zakrzepicę oraz schyłkową niewydolność nerek. Pozostałe powikłania PHN, włączając przewlekłą chorobę nerek, nadciśnienie płucne, uszkodzenie przewodu pokarmowego, ból i zmęczenie wywołujące niepełnosprawność nie zostały włączone w model ze względu na brak dostępnych danych dotyczących prawdopodobieństwa przejścia i kosztów dla pacjentów nieleczonych ekulizumabem, którzy doświadczyli tych powikłań.

Rycina 1. Struktura modelu 7 stanów.



Na Rycinie 1 pomarańczowe elipsy wskazują na status wprowadzania pacjenta do 1 cyklu modelu (tj. moment wprowadzenia do modelu). Liczbami oznaczono stany zdrowia, natomiast strzałki wskazują do jakich stanów mogą przejść pacjenci. Chorzy mogą również przejść ze stanu 2 do 6. Dla ułatwienia usunięto strzałki od wszystkich stanów do stanu 7 – zgonu. Długość cyklu wynosi rok.

Przedstawione na Rycinie 1 niebieskie pola reprezentują każdy ze stanów zdrowia uwzględniony w modelu, w których włączeni pacjenci zyskują korzyści zdrowotne (w postaci lat życia w pełnym zdrowiu lub lat życia) i generują bezpośrednie koszty medyczne. Dwa jasnyniebieskie pola reprezentują stany zdrowia, w których pacjenci z PHN znajdują się przez rok, podczas którego nie występuje ani zakrzepica, ani schyłkowa niewydolność nerek (ESRD): jedno jasnyniebieskie pole odnosi się do pacjenta bez

przebytej zakrzepicy w historii, natomiast drugie jasnoniebieskie pole odnosi się do pacjenta, u którego wystąpiła zakrzepica przed modelowanym rokiem.

Pięć ciemnoniebieskich pól/stanów zdrowia przedstawia pacjentów z PNH, u których odnotowano zakrzepicę (początkowo lub w późniejszym czasie), ESRD, zakrzepicę oraz ESRD lub którzy zmarli w trakcie cyklu modelu.

Wszyscy pacjenci w modelu mają PNH w trakcie życia. U każdego pacjenta w dowolnym momencie cyklu może nastąpić zgon, włączając wczesny zgon z powodu PNH. Pomarańczowe elipsy reprezentują dwa typy pacjentów chorych na PNH, którzy są włączani do modelu. Ciągłe strzałki wskazują możliwe przejścia w każdym rocznym cyklu.

Model przygotowano w celu porównania ścieżki pacjentów PNH otrzymujących ekulizumab z pacjentami otrzymującymi historycznie najlepsze leczenie wspomagające lub jedynie leczenie wspomagające w całym okresie życia.

Cykle w modelu trwają 12 miesięcy (tj. rok).

6.2.1 Stany modelu: “1. PNH i brak zakrzepicy” i “2. PNH i brak nowej zakrzepicy, historia zakrzepicy”

Pod koniec każdego cyklu modelu (tj. po każdym 12 miesiącach) obecne jest ryzyko wystąpienia ESRD, zakrzepicy lub zgonu. Pacjenci, u których nie wystąpiły wymienione punkty końcowe znajdują się w stanie 1. „PNH i brak zakrzepicy” lub 2. „PNH i brak nowej zakrzepicy, historia zakrzepicy”, w których przewidywane jest najniższe zużycie zasobów oraz najwyższa użyteczność stanu zdrowia.

Pacjenci z PNH w obydwu stanach mogą doświadczać ciężkich klinicznych punktów końcowych, szczególnie jeżeli nie otrzymują leczenia ekulizumabem. Na przykład Hillmen 2010¹⁶ i Lee 2013¹¹ raportowali, że pacjenci otrzymujący jedynie najlepsze leczenie podtrzymujące przed stosowaniem ekulizumabu doświadczali ciężkich schorzeń współistniejących powodujących obniżenie jakości życia, łącznie z przewlekłą chorobą nerek, nadciśnieniem płucnym, uszkodzeniem przewodu pokarmowego, bólem i/lub zmęczeniem powodującym niepełnosprawność. Jednakże ze względu na brak danych kosztowych i użyteczności stanu zdrowia dla omawianych potencjalnie ciężkich klinicznych punktów końcowych, stany zdrowia odzwierciedlające je nie zostały przedstawione w modelu. Brak jest badań zawierających dane umożliwiające wiarygodną kalkulację prawdopodobieństwa przejścia między stanami dla pacjentów, u których stosowano najlepsze leczenie wspomagające.

Na przykład nadciśnienie płucne stanowi niezależny czynnik predykcyjny śmiertelności wśród pacjentów z innym schorzeniem hemolitycznym (RR=5,1; [95%CI: 2,1; 12,5]; $p < 0,001$)⁵⁰, a u około 50% pacjentów z PNH z podwyższonym poziomem hemolizy (LDH >

1,5 ULN) zidentyfikowano nadciśnienie płucne (na podstawie pomiaru NT-proBNP i badania dopplerowskiego).^{14,34} Objawy wyraźnie obecne w nadciśnieniu płucnym, takie jak duszność (OR=2,4, [95%CI: 1,2; 4,6,]; p=0,015) oraz ból klatki piersiowej (OR=2,6, [95%CI: 1,2; 6,0]; p=0,024) również wiążą się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia zakrzepicy wśród pacjentów z PNH.⁵¹ W badaniach klinicznych wykazano, że ekulizumab istotnie obniża nadciśnienie płucne (50%; p<0,001) zgodnie z pomiarem NT-proBNP, powoduje spadek wskaźnika zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (92% spadek; P<0,0001) oraz znaczną poprawę w zakresie duszności (p<0,001) w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym.^{14,16,71} Niemniej dane dotyczące prawdopodobieństwa przejścia, użyteczności stanów zdrowia i zużycia zasobów/kosztów dla pacjentów z PNH z nadciśnieniem płucnym są niedostępne. W związku z powyższym zastosowano podejście konserwatywne, a nadciśnienie płucne nie zostało włączone w model, jako zmienna wejściowa.

6.2.2 Stany w modelu: “3. PNH i pierwsza zakrzepica” i “4. PNH i kolejne wystąpienie zakrzepicy”

Zakrzepica jest powszechnym powikłaniem PNH.¹ Przed rozpoczęciem stosowania ekulizumabu zdarzenia zakrzepowo-zatorowe raportowano w od 29% do 44% przypadków chorych na PNH i odpowiadały za od 40% do 67% zgonów związanych z PNH.^{15,111} W modelu ryzyko wystąpienia zakrzepicy u żyjących pacjentów zostało uwzględnione w ciągu każdego cyklu (tj. 12 miesięcy).

Częstość występowania zakrzepicy u pacjentów bez wcześniejszej historii zakrzepicy

Częstości początkowych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych wśród pacjentów leczonych ekulizumabem i BSC pochodzą z badań klinicznych nad ekulizumabem oraz z badań obserwacyjnych.^{15,72} Stosowanie ekulizumabu powodowało redukcję zapadalności na zakrzepicę z 11,13 zdarzenia na 100 pacjentolat do 2,14 zdarzenia na 100 pacjentolat, uzyskując względną redukcję o 80,8% (p<0,0005).⁷² Dane te stanowią prawdopodobieństwo przejścia ze stanu „1. PNH i brak zakrzepicy” do stanu „3. PNH i pierwsza zakrzepica”.

Ryzyko względne kolejnego wystąpienia zakrzepicy po pierwszym wystąpieniu wśród pacjentów leczonych ekulizumabem i BSC

Po wystąpieniu zakrzepicy podczas najlepszego leczenia wspomagającego ryzyko kolejnego wystąpienia zakrzepicy jest 5,1 razy wyższe w porównaniu z pacjentami, u których nie wystąpiła zakrzepica.¹¹⁸ Wskaźnik 5,1 jest mnożony przez prawdopodobieństwo przejścia ze stanu 1. „PNH i brak zakrzepicy” do stanu 3. „PNH i pierwsza zakrzepica” w celu obliczenia prawdopodobieństwa przejścia i przedstawienia wyższego ryzyka przejścia ze stanu 2. „PNH i brak nowej zakrzepicy, historia zakrzepicy”

do stanu 4. „PNH i kolejne wystąpienie zakrzepicy” dla pacjentów leczonych Ekulizumabem i BSC.

Biorąc pod uwagę niewielką liczbę zdarzeń i mechanizm działania ekulizumabu wydaje się uzasadnione założenie, że zwiększone ryzyko (tj. ryzyko powyżej wejściowego poziomu) zakrzepicy wśród pacjentów leczonych ekulizumabem wynosi zero ze względu na zamierzony skutek leku. Niepewność parametru analizowana w ramach analizy wrażliwości.

Ciężkość zakrzepicy u pacjentów z PNH jest zróżnicowana, a rozkład częstości zależy od lokalizacji – patrz tabela poniżej. Dane do parametryzacji zakrzepicy przyjęto na podstawie publikacji Hillmen 2007¹⁵ oraz na podstawie danych dla pacjentów przed leczeniem ekulizumabem i doświadczających zakrzepicy z badania TRIUMPH. Założono taki sam rozkład wystąpień zakrzepicy dla pacjentów leczonych BSC i ekulizumabem. Założenie jest założeniem konserwatywnym, ze względu na spodziewaną zmianę rozkładu częstości zakrzepicy i zmniejszenie częstości w lokalizacjach bardziej obciążanych chorego. Zgodnie z publikacją Hillmen 2007¹⁵ w badaniach obserwowano jedynie 2 wystąpienia zakrzepicy w ciągu 3816 pacjentolat, zatem nie przeprowadzono istotnej analizy statystycznej dotyczącej rozkładu dla ekulizumabu.

Tabela 4. Rozkład zakrzepicy według lokalizacji anatomicznej u pacjentów z PNH przed leczeniem Ekulizumabem.

Zdarzenie zakrzepowo-zatorowe na lokalizację	Prawdopodobieństwo wystąpienia
Żyły głębokie	33,2%
Żyła krezkowa/śledzionowa	18,5%
Żyła wątrobowa/wrotna	16,9%
Zator płucny	6,5%
Zakrzepica żył i zatok żylnych mózgu	5,6%
Żyła powierzchniowa	4,0%
Udar naczyniowy mózgu / Przemijający atak niedokrwienny	13,7%
Zawał mięśnia sercowego / Niestabilna dusznicza	1,6%
Łącznie:	100%

Źródło: Hillmen 2007¹⁵.

6.2.3 Stan modelu: “5. PNH i ESRD”

Dostępne dowody wskazują, że niewydolność nerek przyczynia się do od 8% do 18% zgonów wśród pacjentów z PNH.⁹

Częstość ESRD wśród pacjentów leczonych ekulizumabem i BSC przyjęto na podstawie badań klinicznych i obserwacyjnych w publikacji Hillmen 2010¹⁶ (poniższa tabela).

Włączono zdarzenia w obrębie nerek, w tym chorobę nerek w stadium 3-5, ostrą niewydolność nerek, niewydolność nerek, hemodializę i dializę. W przypadku pacjentów leczonych ekulizumabem obserwowano 2 zdarzenia ESRD w ciągu ponad 381,6 pacjentolat, co daje roczny wskaźnik na poziomie 0,005. Dla pacjentów leczonych BSC obserwowano 37 zdarzeń ESRD w ciągu ponad 1 684 pacjentolat, co daje roczny wskaźnik na poziomie 0,22.

Tabela 5. Zdarzenia nerkowe.

	BSC	Ekulizumab
CKD stadium 3-5	22	
Ostra niewydolność nerek	7	
Niewydolność nerek	3	2
Hemodializa	3	
Dializa nerek	2	
Zdarzenia łącznie (a)	37	2
Pacjentolata (b)	1 683,6	381,6
Zdarzenia na pacjentolata (a/b)	0,22	0,005

Źródło: Tabela 5, Hillmen 2010¹⁶.

Wśród pacjentów leczonych ekulizumabem odnotowano 2 zdarzenia ESRD (2 przypadki niewydolności nerek, w których nie zastosowano dializy) w ciągu 382 pacjentolat, co daje roczny wskaźnik na poziomie 0,005. W publikacji Hillmen z 2010 roku¹⁶ podanie ekulizumabu wiązało się ze spadkiem mediany LDH z 1 832 do 292 U/l ($p < 0,0001$) w ciągu 6 miesięcy u pacjentów z cięższym uszkodzeniem nerek (CKD stadium 3-5), a spadek ten utrzymał się do 18 miesięcy (274 U/l; $p < 0,001$). W podwójnie zaślepionym badaniu TRIUMPH wśród pacjentów z PNH leczonych ekulizumabem wykazano 6-krotnie większe prawdopodobieństwo poprawy niż pogorszenia funkcji nerek - obserwowano istotną statystycznie poprawę w 6 miesiącu od rozpoczęcia leczenia (poprawa nastąpiła u 29,3% pacjentów, a pogorszenie u 4,9% pacjentów; $p < 0,005$). Po 18-miesięcznym leczeniu w przypadku pacjentów z CKD w stadium 3-5 przed leczeniem ekulizumabem wykazano 4-krotnie większe prawdopodobieństwo poprawy w stosunku do ryzyka pogorszenia, w zakresie stadium CKD (22,9% poprawa/5,7% pogorszenie; $p = 0,05$). Średnia zmiana w zakresie eGFR u pacjentów z CKD w stadium 3-5 przed rozpoczęciem leczenia, których leczono ekulizumabem i u których nastąpiła poprawa w zakresie stadium CKD wykazała

ciągłą poprawę funkcji nerek 10,3 ml/min/1,73 m² w 6 miesiącu, 12,8 ml/min/1,73 m² w 12 miesiącu, i 11,5 ml/min/1,73 m² w 18 miesiącu leczenia.¹⁶

W ciągu 36 miesięcy leczenia obserwowano więcej dowodów poprawy funkcji nerek wśród pacjentów z PNH przyjmujących ekulizumab.⁷² Odsetek pacjentów, których stan uległ poprawie, pogorszeniu lub nie uległ żadnej zmianie w zakresie stadium CKD wyniósł odpowiednio 25,4%, 6,1% i 68,5% w ciągu 6 miesięcy. Dane są zbliżone do danych dla pacjentów wykazujących poprawę w zakresie stadium CKD 44,8%, u których nastąpiło pogorszenie w ramach stadium CKD (6,9%) oraz u których nie wystąpiła zmiana w zakresie stadium CKD (48,3%) w ciągu 36 miesięcy. Łącznie po 36-miesięcznym leczeniu ekulizumabem u 93,1% pacjentów obserwowano poprawę lub stabilizację stadium CKD; a prawdopodobieństwo poprawy funkcji nerek było istotnie większe niż pogorszenia (P=0,015).

Ze względu na ciągłą poprawę wskaźnika eGFR/funkcji nerek w czasie założono, że u 25% pacjentów z ESRD nastąpi poprawa w wyniku leczenia ekulizumabem, która umożliwi opuszczenie stanu ESRD pacjentom leczonym ekulizumabem.

Prawdopodobieństwo testowano w ramach analizy wrażliwości, w której częstość ESRD dla ekulizumabu wyniosła zero.

Pacjenci w stanie ESRD i otrzymujący BSC mogli przejść jedynie do stanu 6. „PNH i ESRD i zakrzepica” pod warunkiem wystąpienia zakrzepicy lub do stanu 7. „Zgon” pod warunkiem wystąpienia zgonu. W przeciwnym razie pozostawali w stanie 5. „PNH i ESRD”. Z kolei pacjenci leczeni ekulizumabem mogli przejść również do stanu 4. „PNH i kolejne wystąpienie zakrzepicy”.

6.2.4 Stan modelu 6.: “PNH i ESRD i zakrzepica”

Dla pacjentów z PNH w stanie ESRD, u których wystąpił epizod zakrzepicy założono, że prawdopodobieństwo przejścia stanowi iloczyn prawdopodobieństwa przejścia dla zakrzepicy i prawdopodobieństwa wystąpienia ESRD. Na przykład w przypadku pacjentów leczonych BSC dla pierwszej zakrzepicy i ESRD roczne prawdopodobieństwo wynosi 1,2% i odzwierciedla niskie ryzyko wystąpienia tego typu połączenia zdarzeń wśród pacjentów z PNH. Dla pacjentów z ESRD założono ryzyko kolejnego wystąpienia zakrzepicy, niezależnie od tego czy pierwsze wystąpienie miało miejsce czy nie, przy uwzględnieniu stanu zdrowia pacjenta. Założono, że w tym stanie koszty będą miały charakter addytywny. Z klinicznego punktu widzenia, stan ten odpowiada skrajnie ciężkim przypadkom choroby.

6.2.5 Początkowy rozkład pacjentów w stanach

W przypadku pomarańczowych elips prowadzących do niebieskich pól na Rycinie 1 (zob. Rozdział 6.2) pacjenci mogą zostać włączeni do modelu w jednym z dwóch stanów: 1. „PNH i brak zakrzepicy” lub 2. „PNH i brak nowego wystąpienia zakrzepicy, historia zakrzepicy”. Zakrzepica jest głównym zdarzeniem związanym z PNH.¹¹⁸ Zgodnie z danymi z badania nad Ekulizumabem opublikowanymi w pracy Hillmen z 2010 roku¹⁶ niewiele poniżej 1/3 (32%) wszystkich pacjentów z PNH zostaje włączanych do modelu w stanie 2. „PNH i brak nowego wystąpienia zakrzepicy, historia zakrzepicy”. Pacjenci będący w stanie 1. „PNH i brak zakrzepicy” mogą przejść do jednego z trzech następujących stanów zdrowia przedstawionych w postaci niebieskich pól:

- 3. „PNH i pierwsza zakrzepica”,
- 5. „PNH i ESRD” lub
- 6. „PNH i ESRD i zakrzepica”.

Pacjenci włączani do modelu w stanie 2. „PNH i brak nowego wystąpienia zakrzepicy, historia zakrzepicy” również są zagrożeni ryzykiem zgonu, podobnie jak pozostali pacjenci w modelu.

Ponadto pacjenci włączani do modelu z historią zakrzepicy w momencie rozpoczęcia leczenia (tj. 32% wszystkich pacjentów w scenariuszu podstawowym) oraz włączani w stanie 2. „PNH i brak nowego wystąpienia zakrzepicy, historia zakrzepicy” mogą przejść do następujących stanów:

- 4. „PNH i kolejne wystąpienie zakrzepicy”,
- 5. „PNH i ESRD”,
- 6. „PNH i ESRD i zakrzepica”,
- 7. „Zgon”.

Prawdopodobieństwo zgonu i ryzyko kolejnego zdarzenia zakrzepowo-zatorowego są wyższe dla pacjentów z PNH z historią zakrzepicy.^{118,11}

6.3 Populacja

Modelowana populacja obejmuje pacjentów z PNH spełniających kryteria określone przez European Medicines Agency zgodnie z charakterystyką Produktu Leczniczego.

Populacja ujęta w scenariuszu podstawowym w modelu obejmuje pacjentów z PNH w wieku 39 lat z badań klinicznych ekulizumabu.¹⁶ W oparciu o to samo badanie (Hillmen 2010¹⁶) u 32% wszystkich pacjentów włączonych do modelu obserwowano zakrzepicę w momencie rozpoznania.

Pozostałe obliczenia dotyczące liczby pacjentów z historią zakrzepicy oraz wieku pacjentów przed rozpoczęciem leczenia badano w analizie wrażliwości.

6.4 Horyzont czasowy

W modelu wykorzystano dożywotni horyzont czasowy, ze względu na różnice w częstości zgonów w obu analizowanych ramionach.

Cykl w modelu przyjęto na 12 miesięcy.

6.5 Parametry

Parametry modelu opisano w poniższych rozdziałach.

6.5.1 Punkty końcowe dotyczące zdrowia

W modelu wykorzystano: QALY, umieralność, przypadki schyłkowej niewydolności nerek i zakrzepicy.

6.5.1.1 Umieralność

Ze względu na to, że w modelu wykorzystano czas trwania życia (funkcję oczekiwanego przeżycia pacjenta), a także dlatego, że PNH związana jest z podwyższonym ryzykiem zgonu, do modelu włączono umieralność. Prawdopodobieństwo zgonu pacjenta jest funkcją 3 komponentów: podstawowego ryzyka zgonu skorygowanego o wiek, podwyższonej śmiertelności związanej z zakrzepicą i schyłkową niewydolnością nerek oraz wzrostu ryzyka zgonu związanego z PNH.

6.5.1.2 Podstawowe ryzyko zgonu skorygowane o wiek

Podstawowe ryzyko zgonu skorygowane o wiek odzwierciedla zróżnicowanie śmiertelności w zależności od wieku – ryzyko zgonu jest większe u pacjenta w wieku 75 lat niż u pacjenta 15-letniego.

W modelu wykorzystano polskie tablice trwania życia w danych przedziałach wiekowych⁷³. Wykorzystano prawdopodobieństwo zgonu dla punktu środkowego każdego z przedziałów wiekowych (patrz tabela poniżej).

Tabela 6. Roczne prawdopodobieństwo zgonu dla ogólnej populacji polskiej (podstawowe ryzyko zgonu).

Przedział wiekowy (lata)	Roczne prawdopodobieństwo zgonu dla ogólnej populacji polskiej
1-4 lata	0,105%
5-14 lat	0,012%
15-24 lata	0,050%
25-34 lata	0,072%
35-44 lata	0,170%
45-54 lata	0,474%
54-65 lat	1,175%
65-74 lata	2,452%
75-84 lata	6,092%
85-94 lata*	15,230%

*ryzyko zgonu dla pacjentów w wieku 85 lat i powyżej. Trwanie życia w 2013. <http://stat.gov.pl>.

6.5.1.3 Ryzyko zgonu związane z zakrzepicą i ESRD

Oprócz podstawowego ryzyka zgonu wśród pacjentów występuje podwyższona śmiertelność wynikająca z powikłań związanych z obecnością zakrzepicy, ESRD lub ESRD i zakrzepicy.

Należy podkreślić, że wskaźniki śmiertelności dla tych zdarzeń zaczerpnięto z ogólnej populacji dotkniętej chorobą (np. cukrzyków, chorych z migotaniem przedsionków), a nie z populacji chorych z PNH z zaburzeniem dopełniacza, zatem reprezentują jedynie śmiertelność związaną z tymi powikłaniami. Ponadto założono brak różnicy dla śmiertelności związanej z omawianymi zdarzeniami wśród chorych leczonych BSC lub ekulizumabem, z uwzględnieniem, że źródło danych dotyczących śmiertelności oparto na badaniach ogólnej populacji dotkniętej chorobą.

Śmiertelność w wyniku zakrzepicy stanowi funkcję choroby zależnej od lokalizacji zakrzepicy (Hillmen 2007).¹⁵ Wskaźniki rocznej śmiertelności dla różnych rodzajów choroby zidentyfikowano w literaturze z wyłączeniem zakrzepicy żył powierzchniowych, która z definicji nie wiąże się z podwyższoną śmiertelnością. Prawdopodobieństwo oczekiwanej całkowitej śmiertelności dla zakrzepicy obliczono na podstawie częstości występowania rodzaju zakrzepicy i związanego z nią prawdopodobieństwa śmiertelności. Większość źródeł stanowią badania prowadzone w USA; jeżeli wskaźnik śmiertelności dla Polski był wyższy (niższy) dla tego samego rodzaju zakrzepicy wtedy wyniki mogą być obarczone błędem na niekorzyść (korzyść) wartości ekulizumabu.

Tabela 7. Roczne prawdopodobieństwo zgonu z powodu zakrzepicy (przejścia dla stanu 3. PNH i pierwsza zakrzepica do stanu 7. Zgon i dla stanu 4. PNH i kolejne wystąpienie zakrzepicy do stanu 7. Zgon.

	Prawdopodobieństwo	Roczne prawdopodobieństwo zgonu; pacjenci leczeni BSC lub ekulizumabem, na podstawie ogólnej populacji z zakrzepicą
Zakrzepica żył i zatok żylnych mózgu	5,6%	10,4%
CVA / TIA ²	13,7%	23,5%
Żyły głębokie ³	33,2%	1,4%
Żyła wątrobowa/wrotna ⁴	16,9%	2,9%
Żyła krezkowa/śledzionowa ⁵	18,5%	22,5%
Zawał mięśnia sercowego/ Niestabilna dusznica ⁶	1,6%	8,0%
Zator płucny ⁷	6,5%	2,5%
Żyła powierzchniowa ⁸	4,0%	0,0%
Oczekiwana śmiertelność w wyniku zakrzepicy:		9,2%

2 TIA: Przemijający atak niedokrwienny. CVA: Udar naczyniowy mózgu. Źródła: (1) Canhao 2005⁷⁴. (2) <http://www.theuniversityhospital.com/stroke/stats.htm>, dostęp: lipiec 24, 2012. (3) Perone 2001⁷⁵. (4) Condat 2001⁷⁶. (5) Brunaud 2001⁷⁷. (6) Nauta 2011⁷⁸ (7) Jeffrey 1992⁷⁹. (8) Zakrzepica żył powierzchniowych z definicji nie jest związana z podwyższoną śmiertelnością, niezależnie od innych czynników.

W przypadku śmiertelności w stanie 5. „PNH i ESRD” wykorzystano dane z Polskiego Rejestru Nefrologicznego (dane nieopublikowane). Ponownie założono brak różnicy w zakresie śmiertelności z powodu ESRD wśród pacjentów leczonych BSC i ekulizumabem, biorąc pod uwagę, że omawiane źródło danych dotyczących śmiertelności było oparte na populacji niespecyficznej.

Tabela 8. Roczne prawdopodobieństwo śmiertelności dla ESRD (przejścia ze stanu 5. „PNH i ESRD” do stanu 7. „Zgon”).

Źródło umieralności	Roczne prawdopodobieństwo zgonu, pacjenci leczeni BSC lub Ekulizumabem, na podstawie ogólnej populacji z ESRD
ESRD	15,2%

Źródło: Dane z Polskiego Rejestru Nefrologicznego (dane nieopublikowane).

6.5.1.4 Inne czynniki zwiększające ryzyko zgonu w PNH

Na podstawie podstawowego ryzyka zgonu i podwyższonej śmiertelności związanej z zakrzepicą i ESRD model przewiduje oczekiwaną długość życia w postaci 15,4 dodatkowych lat życia dla pacjentów leczonych BSC. Niemniej historyczne mediany przeżyć wśród pacjentów z PNH nie leczonych ekulizumabem mieszczą się w zakresie od 10 do 15 lat^{110,118}, co jest spójne z publikacją dotyczącą hiszpańskiej kohorty N=56, dla której mediana przeżycia wyniosła 11 lat (Muñoz-Linares 2014⁸⁰). W analizie podstawowej założono, że mediana śmiertelności wśród pacjentów otrzymujących BSC wynosi 12,5 roku. Przy zwiększeniu podstawowego prawdopodobieństwa zgonu o współczynnik 1,10 przewidywana w modelu długość życia dla chorych leczonych BSC wyniosłaby 12,5 lat życia.

Tym samym uwzględniono czynnik ryzyka względnego zgonu 1,10 dla pacjentów leczonych BSC, który pomnożono przez ich podstawowe ryzyko zgonu i prawdopodobieństwo podwyższonej śmiertelności związanej z zakrzepicą i ESRD, uzyskując medianę śmiertelności dla tych pacjentów równą 12,5 roku. Opisaną kalibrację modelu przeprowadzono, aby zapewnić oczekiwaną długość życia pacjentów leczonych BSC zgodnie z dowodami w literaturze dla pacjentów z PNH.

W odniesieniu do pacjentów leczonych ekulizumabem nie zastosowano adekwatnego czynnika ryzyka względnego śmiertelności. Przyjęto zgodnie z badaniem Kelly 2011¹¹¹, że śmiertelność skorygowana o płeć i wiek wśród pacjentów leczonych ekulizumabem jest taka sama jak w populacji ogólnej. W publikacji przedstawiono dowody przemawiające za tym, że wśród pacjentów z PNH leczonych ekulizumabem może nie występować podwyższona umieralność związana z PNH, zakrzepicą lub ryzyko ESRD. W związku z powyższym model może być obciążony błędem na niekorzyść ekulizumabu (założenie konserwatywne), ponieważ przy wykluczeniu czynnika zwiększania śmiertelności nie założono zerowego ryzyka podwyższonej śmiertelności z powodu zakrzepicy lub ESRD.

Tabela 9. Czynniki korygujący ryzyko zgonu.

BSC	Ekulizumab
1,10 (na podstawie obliczeń; rozdział 6.5.1.4.)	nie dotyczy (założenie w oparciu o publikację Kelly 2011 ¹¹¹)

6.5.1.5 Prawdopodobieństwo przejścia

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie prawdopodobieństwa przejścia.

Tabela 10. Prawdopodobieństwo przejść.

Prawdopodobieństwo przejścia	Wartość	Uzasadnienie (łącznie ze źródłami)
<u>BSC</u> : RR dla nawrotowej zakrzepicy	5,1	Socie 1996 ¹¹⁷ – zob. rozdział pt.: “Ryzyko względne kolejnego wystąpienia zakrzepicy dla pacjentów leczonych BSC i Ekulizumabem” (rozdział 6.2.2)
<u>BSC</u> : RR dla zgonu z powodu PNH	1,10	Czynnik kalibracji, dzięki któremu otrzymano medianę przeżycia dla BSC na poziomie 12,5 roku, Hillmen 1995 ¹¹⁰ i Socie 1996 ¹¹⁷
<u>Ekulizumab</u> : dla nawrotowej zakrzepicy	5,1	Socie 1996 ¹¹⁷ – zob. rozdział pd.: “Ryzyko względne wystąpienia kolejnej zakrzepicy po wystąpieniu pierwszej zakrzepicy dla pacjentów leczonych BSC i Ekulizumabem” (rozdział 6.2.2)
<u>Ekulizumab</u> : RR dla zgonu z powodu PNH	1	Kelly 2011 ¹¹¹
<u>BSC</u> : 1. PNH i brak zakrzepicy do 3. Pierwsza zakrzepica	11,13%	Hillmen 2013 ⁷² – zob. rozdział pt.: “Wskaźnik występowania zakrzepicy wśród pacjentów bez historii zakrzepicy” (rozdział 6.2.2)
<u>BSC</u> : 2. PNH i brak nowej zakrzepicy, historia zakrzepicy do 4. PNH i kolejne wystąpienie zakrzepicy	56,8%	Obliczenia – zob. Tabela 32
<u>BSC</u> : 1. lub 2. do 5. PNH i ESRD	2,2%	Hillmen 2010 ¹⁶ – zob. rozdział 6.2.3
<u>BSC</u> : Zakrzepica, obecność ESRD	56,8%	Obliczenia – zob. Tabela 32
<u>BSC</u> : 5. PNH i ESRD do 2. PNH i brak nowej zakrzepicy, historia zakrzepicy	0,0%	Założenie
<u>BSC</u> : 3. PNH i pierwsza zakrzepica do 7. Zgon	10,1%	Obliczenia – zob. Tabela 32
<u>BSC</u> : 4. PNH i kolejna zakrzepica do 7. Zgon	10,1%	Obliczenia – zob. Tabela 32
<u>BSC</u> : 5. PNH i ESRD do 7. Zgon	16,7%	Obliczenia – zob. Tabela 32
<u>Ekulizumab</u> : 1. PNH i brak zakrzepicy do 3. Początkowa zakrzepica	2,14%	Hillmen 2013 ⁷² – zob. rozdział “Wskaźnik występowania zakrzepicy wśród pacjentów bez historii zakrzepicy” (rozdział 6.2.2)
<u>Ekulizumab</u> : 2. PNH i brak nowej zakrzepicy, historia zakrzepicy do 4. PNH i kolejne wystąpienie zakrzepicy	10,9%	Obliczenia – zob. Tabela 32
<u>Ekulizumab</u> : 1. lub 2. do 5. PNH i ESRD	0,52%	Hillmen 2010 ¹⁶ – zob. rozdział 6.2.3
<u>Ekulizumab</u> : Zakrzepica, obecność ESRD	10,9%	Obliczenia – zob. Tabela 32
<u>Ekulizumab</u> : 5. PNH i ESRD do 2. PNH i brak nowej zakrzepicy, historia	25,0%	Założenie na podstawie publikacji Hillmen 2010 ¹⁶ – zob. rozdział 6.2.3

Prawdopodobieństwo przejścia	Wartość	Uzasadnienie (łącznie ze źródłami)
zakrzepicy		
<u>Ekulizumab</u> : 3. PNH i pierwsza zakrzepica do 7. Zgon	9,2%	Zob. rozdział 6.5.1.3
<u>Ekulizumab</u> : 4. PNH i kolejne wystąpienie zakrzepicy do 7. Zgon	9,2%	Zob. rozdział 6.5.1.3
<u>Ekulizumab</u> : 5. PNH i ESRD do 7. Zgon	15,2%	Dane z Polskiego Rejestru Nefrologicznego.

6.5.1.6 Użyteczność stanów zdrowia

Korzystając z danych zespołu Dr Muus oszacowano roczną użyteczność zdrowia dla pacjentów leczonych Ekulizumabem i BSC [“Assessment of Cost-Effectiveness and Appropriate Use Based on Outcomes Research Dossier for Ekulizumab (Soliris®) for the treatment of: Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria (PNH) for continuation of the position in the NZa policy guideline Weesgeneesmiddelen (Orphan drugs), Final dossier, June 2012”]. Ich wartości przedstawiono w poniższej tabeli; interpretowano je jako podstawową jakość życia pacjentów z PNH, ale bez zakrzepicy i ESRD w danym roku. Różnica w użyteczności stanów zdrowia wyniosła 0,233; co istotne pacjenci bez zakrzepicy lub ESRD leczeni ekulizumabem mają dużo lepsze samopoczucie niż chorzy leczeni jedynie BSC. Taka interpretacja znajduje potwierdzenie w badaniach klinicznych, biorąc pod uwagę różnice między stabilizacją poziomu hemoglobiny w przypadku braku przetoczeń, przetoczeń koncentratu czerwonych krwinek, obniżonej hemolizy wewnątrznaczyniowej i innych punktów końcowych u pacjentów leczonych ekulizumabem i placebo/BSC.²²

Tabela 11. Podstawowa użyteczność stanów zdrowia.

Użyteczność stanu zdrowia (rok)	Pacjenci leczeni BSC	Pacjenci leczeni Ekulizumabem	Źródło
1, PNH i brak zakrzepicy	0,656	0,889	“Assessment of Cost-Effectiveness and Appropriate Use Based on Outcomes Research Dossier for Ekulizumab (Soliris®) for the treatment of: Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria (PNH) for continuation of the position in the NZa policy guideline Weesgeneesmiddelen (Orphan drugs), Final dossier, czerwiec 2012”
2, PNH i brak nowego wystąpienia zakrzepicy, historia zakrzepicy	0,656	0,889	

Przekształcanie danych z badań klinicznych dotyczących jakości życia na użyteczności stanów zdrowia zastosowane w modelu

W celu walidacji podstawowych wartości użyteczności stanów zdrowia z poprzedniej tabeli, przekształcono zagregowane dane dotyczące jakości życia z badania klinicznego na wartości EQ-5D. W publikacji Hillmen 2006²² raportowano średnią różnicę jakości życia (dane na jej temat zgromadzono na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30) w 26 tygodniu dla pacjentów z PNH leczonych ekulizumabem vs placebo. Oszacowane wartości jakości życia przekształcono na wartości użyteczności za pomocą modelu regresji opublikowanego w McKenzie 2009⁸¹. W publikacji McKenzie 2009⁸¹ oszacowano współczynniki regresji dla skali kwestionariusza EORTC QLQ-C30, które można pomnożyć przez wyniki raportowane w publikacji Hillmen 2006²² i zsumować aby uzyskać wyniki EQ-5D, które reprezentują użyteczność zdrowia. Korzystając z tego podejścia obliczono różnicę w użyteczności dla pacjentów leczonych ekulizumabem lub placebo/BSC w 26 tygodniu w celu zastosowania jej w modelu. Wzrost użyteczności stanu zdrowia podczas leczenia ekulizumabem wynosi 0,237. Zastosowanie podobnej metodyki do danych z badania Brodsky 2008⁴ wskazuje, że różnica w kwestionariuszu EQ-5D w 52 tygodniu w porównaniu ze stanem przed rozpoczęciem leczenia wśród pacjentów stosujących ekulizumab wynosi 0,206.

Tabela 12. Walidacja różnic między użytecznościami stanów zdrowia.

Skale EORTC QLQ-C30 i pojedyncze pytania	Współczynniki regresji na podstawie McKenzie 2009 ⁸¹	Różnica bezwzględna między średnimi wynikami EORTC QLQ-C30 dla ekulizumabu i placebo w 26 tygodniu w porównaniu ze stanem początkowym Hillmen 2006 ²²
Ogólny stan zdrowia	0,0016	19,4
Funkcjonowanie w rolach społecznych	0,0022	24,8
Funkcjonowanie społeczne	0,0002	14,7
Funkcjonowanie poznawcze	0,0009	14,0
Funkcjonowanie fizyczne	0,0004	12,9
Funkcjonowanie emocjonalne	0,0028	11,2
Zmęczenie	-0,0021	-26,9
Ból	-0,0024	-19,6
Nudności/wymioty	-0,0005	-3,2
Duszność	0,0004	-16,8
Utrata apetytu	0,0003	-13,6

Skale EORTC QLQ-C30 i pojedyncze pytania	Współczynniki regresji na podstawie McKenzie 2009 ⁸¹	Różnica bezwzględna między średnimi wynikami EORTC QLQ-C30 dla ekulizumabu i placebo w 26 tygodniu w porównaniu ze stanem początkowym Hillmen 2006 ²²
Bezsenna	0,00004	-12,8
Trudności finansowe	-0,0006	-10,3
Zaparcie	0,0001	-6,3
Biegunka	-0,0003	-0,9
Stała	0,2376	0
	Różnica w EQ-5D dla pacjentów leczonych Ekulizumabem lub placebo/BSC w 26 tygodniu	0,237

W przypadku zakrzepicy wykorzystano wartości spadków użyteczności zdrowia oszacowane przez Dr Muus. Założono, że w cyklu modelu po wystąpieniu dekrementu związanego z zakrzepicą, użyteczność stanu zdrowia pacjenta wzrasta do poprzedniego stanu, jeżeli dany pacjent przeżyje zakrzepicę. Ponadto założono, że zarówno początkowa zakrzepica, jak i jej kolejne wystąpienia związane są z takim samym spadkiem użyteczności stanu zdrowia i możliwością odzyskania przez pacjenta utraconej użyteczności stanu zdrowia.

Tabela 13. Spadki użyteczności stanu zdrowia.

Utrata użyteczności zdrowia	Wszyscy pacjenci	Źródło*
Zakrzepica	-0,314	Tabela 14
ESRD	-0,286	Arnesen 2004 ⁸² Mcfarlane 2003 ⁸³

* Źródło: "Assessment of Cost-Effectiveness and Appropriate Use Based on Outcomes Research Dossier for Ekulizumab (Soliris®) for the treatment of: Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria (PNH) for continuation of the position in the NZa policy guideline Weesgeneesmiddelen (Orphan drugs), Final dossier, czerwiec 2012".

Spadek użyteczności zdrowia związany z zakrzepicą był funkcją lokalizacji wystąpienia choroby i jej częstości. Wykorzystano założenia zespołu dr Muus dotyczące użyteczności stanu zdrowia związanej z zakrzepicą i obliczono średni wpływ zdarzenia zakrzepowozatorowego na jakość życia. Zespół dr Muus założył, że spadki można obliczyć, zakładając, że podstawowa użyteczność stanu zdrowia pacjentów odpowiada użyteczności pacjentów leczonych ekulizumabem (0,889). Dekreментy będą odpowiadać różnicy użyteczności między stanem wyjściowym (0,889), a zakrzepicą w specyficznej lokalizacji.

Tabela 14. Oszacowanie spadków użyteczności stanu zdrowia wynikających z wystąpienia zakrzepicy.

Zdarzenie zakrzepowozatorowe na lokalizację	Prawdopodobieństwo w %	Użyteczność na zdarzenie	Źródło*
Żyły głębokie	33,2%	$0,889 - 0,84 = 0,049$	McKenzie 2009 ⁸¹
Żyła krezkowa/śledzionowa	18,5	$0,889 - 0,39 = 0,499$	Opinia eksperta (Dr, Petra Muus)
Żyła wątrobowa/wrotna	16,9	$0,889 - 0,50 = 0,389$	Opinia eksperta (Dr, Petra Muus)
Zator płucny	6,5	$0,889 - 0,63 = 0,259$	McKenzie 2009 ⁸¹
Zakrzepica żył i zatok żylnych mózgu	5,6	$0,889 - 0,45 = 0,439$	Opinia eksperta (Dr, Petra Muus)
Udar naczyniowy mózgu / Przemijający atak niedokrwienny	13,7	$0,889 - 0,39 = 0,499$	Brown 2000 ⁸⁴
Zawał mięśnia sercowego / Niestabilna dusznica	1,6	$0,889 - 0,77 = 0,119$	Adarkwah 2011 ⁸⁵
Żyła powierzchowna	4	brak spadku	Opinia eksperta (Dr, Petra Muus)
Spodziewany spadek użyteczności stanu zdrowia w wyniku wystąpienia zakrzepicy		0,286	

* Źródła: "Assessment of Cost-Effectiveness and Appropriate Use Based on Outcomes Research Dossier for Eculizumab (Soliris®) for the treatment of: Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria (PNH) for continuation of the position in the NZa policy guideline Weesgeneesmiddelen (Orphan drugs), Final dossier, June 2012".

6.5.1.6.1 Przegląd systematyczny użyteczności

Przeprowadzono przegląd systematyczny literatury w celu odszukania odpowiednich publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia w nocnej napadowej hemoglobinurii – zob. rozdział 6.8.2. Kryteria włączenia spełniły dwa z badań:

- PHARMAC 2013⁸⁶ - raport oceny technologii (Nowa Zelandia);
- Coyle 2014⁸⁷ - praca, której celem jest oszacowanie kosztów-efektywności ekulizumabu w PNH (Kanada).

Analiza PHARMAC 2013 nie dotyczy populacji nie w pełni zgodnej z ChPL tj. wszystkich pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią. Jest to ocena kosztów-efektywności Ekulizumabu w połączeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym vs najlepsze leczenie wspomagające (warfaryna, przetoczenie krwi i płytek) wśród pacjentów z PNH w Nowej Zelandii spełniających następujące kryteria:

- udział klonu PHN > 50% oraz objawy ogólnoustrojowe (np. ciężki ból brzucha, zmęczenie i płytki oddech) oraz dowody aktywnej hemolizy lub

- epizod zakrzepicy pomimo stosowania odpowiedniego leczenia (np. przeciwzakrzepowego).

Zgodnie z opracowaniem, model obejmował stany zdrowia, w których pacjenci kontynuowali dotychczasowe leczenie lub ekulizumab w połączeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym. Model był przygotowany w dożywotnim horyzoncie z rocznymi cyklami.

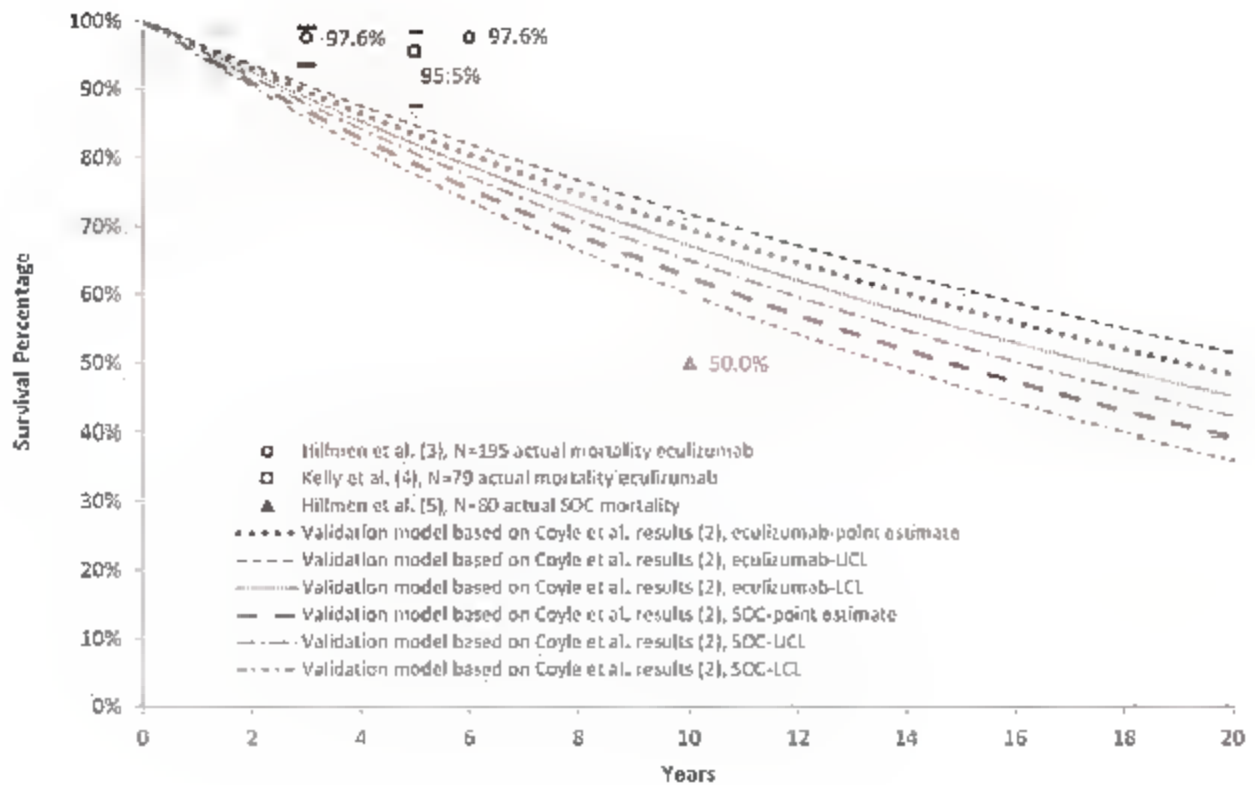
Użyteczności uzyskano od eksperta klinicznego przy użyciu kwestionariusza EQ-5D. Zgodnie z jego opinią wynik jakości życia dla pacjentów przyjmujących ekulizumab wyniósł 1 (pełne zdrowie), natomiast dla pacjentów przyjmujących BSC – 0,535. Założenie to może być równoznaczne z przeszacowaniem utraty jakości życia dla pacjentów otrzymujących BSC. Wynik jakości życia 0,535 oznacza trudności z poruszaniem się, brak problemów z samoobsługą, brak problemów ze zwykłymi czynnościami, umiarkowany ból lub dyskomfort oraz występowanie umiarkowanego niepokoju i przygnębienia.

Publikacja Coyle 2014 nie jest w pełni transparentna, co więcej nie jest zgodna z najlepszymi praktykami opracowanymi przez ISPOR w zakresie prezentacji modelowania (Johnson 2015 – poniżej).⁸⁸

W publikacji Johnson 2015 przeprowadzono przegląd aktualnych danych dotyczących zdarzeń związanych z przeżyciem, łącznie z przedłużonymi obserwacjami opisanymi w Hillmen 2013⁸⁹, które obejmowały 195 pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią w okresie 66 miesięcy. W publikacji Hillmen 2013⁸⁹ raportowano przeżycie pacjentów w 36 miesiącu na poziomie 97,6% [95%CI: 93,7%; 99,1%], które utrzymało się do 66 miesiąca. Aktualnie kohorta z Leeds stanowi najdłuższe badanie kohortowe pacjentów z PNH, o którym nam wiadomo. Najnowsze wyniki opublikowano w pracy Kelly 2011⁹⁰, która obejmuje 79 pacjentów z PNH leczonych przez okres do 8 lat. W pracy Kelly 2011 raportowano współczynnik 5-letniego przeżycia pacjentów leczonych ekulizumabem na poziomie 95,5% (95%CI: 87,6%; 98,5%). Wartości przeżycia przedstawiono w postaci wykresu w stosunku do wartości przewidywanych w przygotowanym przez nas modelu, który stanowi kopię modelu Coyle 2014.

Oszacowania przeprowadzone w oparciu o model Coyle 2014 znajdują się zdecydowanie poza przedziałem ufności wyżej cytowanych badań. Dodatkowo w badaniu Hillmen 2005⁹¹ raportowano medianę przeżycia dla pacjentów leczonych SOC na poziomie 10 lat, podczas gdy oszacowania w oparciu o model Coyle dla SOC wynoszą 62,6% dla 10 lat.

Rycina 2. Przeżycie chorych na podstawie badań klinicznych i symulowane krzywe na podstawie modelu Cole 2014.



Źródło: Johnson SJ, Davis MR, Wang ST. Importance of transparency in assessing the feasibility of modeling rare disease. *Med Decis Making*. 2015 Feb;35(2):143-4.

Biorąc pod uwagę ograniczenia badań PHARMAC 2013 i Coyle 2014 wykorzystanie zaproponowanych wartości użyteczności do parametryzacji kluczowych stanów w modelu nie może być uznane za wiarygodne. Dlatego w modelu wykorzystano użyteczności interpretowane w oparciu o dane kliniczne i opracowane przez dr Muus.

6.5.1.6.2 Podsumowanie użyteczności stanów zdrowia

W poniższej tabeli przedstawiono szczegóły dotyczące użyteczności stanów zdrowia.

Tabela 15. Podsumowanie użyteczności stanów zdrowia.

Stan modelu	Pacjenci leczeni BSC	Pacjenci leczeni ekulizumabem
1, PNH i brak zakrzepicy	0,656	0,889
2, PNH i brak kolejnego wystąpienia zakrzepicy, historia zakrzepicy	0,656	0,889
3, PNH i początkowa zakrzepica	0,370	0,603
4, PNH i kolejne wystąpienie zakrzepicy	0,370	0,603
5, PNH i ESRD	0,342	0,575
6, PNH i ESRD i zakrzepica	0,056	0,289

6.5.2 Parametry dotyczące kosztów

Parametry kosztowe w modelu opisano w poniższych rozdziałach. Koszt ESRD zaczerpnięto z pracy Grzaszczak 2012.⁹⁹ Źródła dla pozostałych kosztów stanowią dane Narodowego Funduszu Zdrowia i opinia eksperta klinicznego.

6.5.2.1 Koszt Ekulizumabu

Koszt nabycia leku

Zgodnie z informacjami podanymi przez Wnioskodawcę cena ex-factory fiolki ekulizumabu została przyjęta na poziomie ████████ PLN. Po doliczeniu 8% podatku VAT oraz █████ marży hurtowej cenę detaliczną fiolki przyjęto na poziomie ████████ PLN – patrz Tabela 16.

W analizie nie uwzględniono instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*).

W napadowej nocnej hemoglobinurii schemat dawkowania u dorosłych (w wieku ≥ 18 lat) przy PNH obejmuje 4-tygodniową fazę leczenia początkowego, a następnie fazę leczenia podtrzymującego:

- faza leczenia początkowego: dawka 600 mg ekulizumabu, podawana w infuzji dożylniej trwającej 25–45 minut, co tydzień przez pierwsze 4 tygodnie.
- faza leczenia podtrzymującego: dawka 900 mg ekulizumabu, podawana w infuzji dożylniej trwającej 25–45 minut w piątym tygodniu, a następnie dawka 900 mg podawana w infuzji dożylniej trwającej 25–45 minut co 14 ± 2 dni.

Zgodnie ze schematem dawkowania w pierwszym roku zużywanych jest 80 fiolek, na leczenie składa się okres fazy indukcyjnej i podtrzymującej, a w kolejnym roku zużywanych jest 78 fiolek, przy czym leczenie obejmuje jedynie fazę podtrzymującą. Całkowity koszt pierwszego roku leczenia ekulizumabem wynosi ██████████ PLN, a roczny koszt leczenia podtrzymującego jest równy ██████████ PLN (tabela poniżej).

Tabela 16. Ceny ekulizumabu.

Opakowanie	Cena ex-factory PLN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN
1 fiolka (300 mg)	██████████	██████████	██████████	██████████

Tabela 17. Koszty i zużycie ekulizumabu.

Koszt jednostkowy ekulizumabu, zł/fiolka	Liczba fiolek zużywanych w pierwszym roku*	Łączna cena Ekulizumabu w roku obejmującym leczenie indukcyjne, PLN	Liczba fiolek zużywanych w roku obejmującym leczenie podtrzymujące	Łączna cena Ekulizumabu w roku obejmującym leczenie podtrzymujące, PLN
██████████	80	██████████	78	██████████

Koszt kwalifikacji chorego do programu lekowego

Koszt kwalifikacji do programu lekowego oszacowano na podstawie Załącznika 1 do Rozporządzenia nr 14/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z 11 marca 2015 roku.⁹³ Zgodnie z treścią rozporządzenia liczba punktów wymaganych do kwalifikacji i weryfikacji leczenia w chorobach ultrazadkowych wynosi 6,25. Wartość 1 punktu zastosowano zgodnie z treścią umów zawartych przez NFZ z oddziałami wojewódzkimi.⁹⁴

Koszt zakwalifikowania programu przedstawiono w poniższej tabeli. Został on oszacowany na **325,00 PLN** z perspektywy NFZ i **325,00 PLN** z perspektywy łączonej płatnika publicznego i pacjenta.

Tabela 18. Koszt kwalifikacji programu lekowego.

Kod produktu	Nazwa	Liczba punktów	Wartość 1 punktu, PLN	Koszt jednostkowy dla NHF, PLN	Odsetek pacjentów, %	Koszt kwalifikacji, PLN
5.08.07.0000007	Kwalifikacja i weryfikacja leczenia w chorobach ultra rzadkich	6,25	52	325	100%	325,00

Koszt podania leku

Koszt podania leku oszacowano na podstawie Załącznika 1 do Rozporządzenia Nr 14/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z 11 marca 2015 roku.⁹³ Zgodnie z rozporządzeniem liczba punktów za wizytę ambulatoryjną wyniosła 2, a za hospitalizację w ramach programu 9. Wartość 1 punktu założono zgodnie z informacjami na temat umów NFZ z oddziałami wojewódzkimi.⁹⁴ Szacowane odsetki pacjentów, którzy otrzymają lek podczas wizyt ambulatoryjnych i w czasie hospitalizacji oparto na podstawie opinii eksperta klinicznego [REDACTED]

Jednostkowy koszt podania ekulizumabu obliczono na **195,00 PLN** – zob. Tabela poniżej.

Tabela 19. Koszt podania ekulizumabu.

Kod produktu	Nazwa	Liczba punktów	Wartość punktu zgodnie z danymi umów NFZ z oddziałami wojewódzkimi, PLN	Jednostkowy koszt dla NHF, PLN	Odsetek pacjentów,* %	Koszt podania, PLN
5.08.07.0000004	Wizyty ambulatoryjne w programie	2	52	104	75%	78,00
5.08.07.0000001	Hospitalizacja w programie	9	52	468	25%	117,00
Średni koszt podania						195,00

* odsetek na podstawie opinii eksperta klinicznego ([REDACTED])

Koszt monitorowania

Zgodnie z ChPL pacjentów z PNH należy monitorować pod kątem objawów wewnątrznaczyniowej hemolizy łącznie z poziomem dehydrogenazy mleczanowej w surowicy (LDH). Pacjenci z PNH otrzymujący ekulizumab również powinni być monitorowani w zakresie hemolizy wewnątrznaczyniowej poprzez pomiary poziomu LDH.⁹²

Koszt monitorowania leczenia ekulizumabem oszacowano jako średni koszt monitorowania w innych programach lekowych dla chorób ultraradkich. Koszty monitorowania w innych programach dla chorób ultraradkich oszacowano na podstawie Załącznika 2 do Rozporządzenia Nr 14/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z 11 marca 2015 roku.⁹³ Zgodnie z rozporządzeniem średnia liczba punktów na monitorowanie leczenia chorób ultraradkich wynosi 44,95 (1 pkt = 52 PLN) – patrz Tabela 20. Wartość 1 punktu zastosowano na podstawie informacji na temat umów NFZ z oddziałami mazowieckimi.⁹⁴

Koszt monitorowania leczenia ekulizumabem oszacowano na **2 337,60 PLN** z perspektywy NFZ oraz z perspektywy połączonej NFZ i pacjenta.

Tabela 20. Średni koszt monitorowania na podstawie programów lekowych w chorobach ultrazadkowych.

Kod produktu	Nazwa	Liczba punktów
5.08.08.0000028	Hiperhomocysteinemia	62
5.08.08.0000029	Choroba Pompego	36,5
5.08.08.0000030	Choroba Gauchera	27
5.08.08.0000031	Choroba Hurlera	24
5.08.08.0000032	Mukopolisacharydoza typu II	46
5.08.08.0000033	Mukopolisacharydoza typu IV	45
5.08.08.0000067	Choroba Gauchera typu I	27
5.08.08.0000069	Wczesnodziecięca postać cystynozy nefropatycznej	75
5.08.08.0000075	Choroby neurologiczne (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)	26
5.08.08.0000076	Nadciśnienie płucne - dorośli	108
5.08.08.0000077	Nadciśnienie płucne - dzieci	18
średni koszt na podstawie programów lekowych w chorobach ultrazadkowych		44,95

Tabela 21. Koszt monitorowania pacjentów leczonych ekulizumabem wykorzystany w modelu.

Średnia wartość punktu, punkty	Wartość z informacjami z oddziałami wojewódzkimi, PLN	1 punktu zgodnie z umowami NFZ	Roczny koszt monitorowania, PLN	Miesięczny koszt monitorowania, PLN
44,95	52		2 337,60	194,80

* założono, że koszt z perspektywy połączonej jest taki sam jak koszt z perspektywy NFZ.

W poniższej tabeli przedstawiono koszty ekulizumabu wykorzystane w modelu podstawowym.

Tabela 22. Koszty ekulizumabu wykorzystane w modelu.

Przedmiot wyceny	Koszt, PLN
Rok leczenie indukcyjnego (stosowanie ekulizumabu)	
Rok leczenia podtrzymującego/kolejny rok (stosowanie ekulizumabu)	
Jednostkowy koszt podania	195,00
Roczny koszt monitorowania	2 337,60
Roczny koszt podania i monitorowania (rok leczenia indukcyjnego)	17 938,64
Roczny koszt podania i monitorowania (rok leczenia podtrzymującego)	17 548, 64

6.5.2.2 Koszt BSC

Założono, że koszt BSC jest taki sam dla wszystkich pacjentów nieleczonych Ekulizumabem i ograniczony do kosztów przetoczeń krwi.

Koszt monitorowania leczenia

Koszt monitorowania leczenia pacjentów leczonych BSC zastosowano zgodnie z opinią eksperta klinicznego ([REDAKTED]). Wykorzystanie zasobów według opinii eksperta klinicznego przedstawiono w tabeli poniżej. Koszty wizyt u specjalistów oszacowano na podstawie Załącznika 5a Rozporządzenia nr 79/2014/DSOZ Prezesa NFZ z 5 grudnia 2014 roku.⁹⁵ Zgodnie z Rozporządzeniem liczba punktów dla W 11 Wizyta specjalistyczna 1. typu wynosi 3,5, a liczba punktów dla W 12 Wizyta specjalistyczna 2 typu wynosi 7. Wartość 1 punktu zastosowano na podstawie informacji o umowach NFZ z oddziałami mazowieckimi (ambulatoryjna opieka specjalistyczna – korzyści w obszarze hematologii – Średnia wartość punktu z 5 ośrodkami w różnych województwach z najwyższą wartością kontraktu).⁹⁴

Koszt rocznego monitorowania leczenia BSC oszacowano na **552,27 PLN**.

Tabela 23. Koszt roczny monitorowania leczenia BSC.

Nazwa	Liczba punktów	Wartość 1 punktu, PLN	Koszt jednostkowy dla NFZ, PLN	Liczba na rok, n	Odsetek pacjentów, %	Koszt monitorowania, PLN
W 11 Wizyta specjalistyczna 1. typu	3,5	10,18	35,63	12,5*	100%	445,38
W 12 Wizyta specjalistyczna 2. typu	7	10,18	71,26	1,5**	100%	106,89
Cytometria przepływowa***	-	-	-	0	100%	-
Średni koszt monitorowania BSC						552,27

* zakres: 10-15; ** zakres: 1-2; *** zgodnie z opinią eksperta klinicznego cytometria przepływowa nie jest wyceniana odrębnie, zatem jej koszt został pominięty

6.5.2.3 Koszty jednostkowe przetoczeń

Założono, że koszty leczenia BSC są identyczne dla wszystkich pacjentów nieleczonych ekulizumabem i ograniczają się do kosztów przetoczeń krwi. Niektórzy pacjenci leczeni ekulizumabem również korzystali z przetoczeń krwi.

Koszt przetoczenia oszacowano na podstawie Załącznika 3 do Rozporządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z 5 grudnia 2014 roku.⁹⁸ Zgodnie z Rozporządzeniem liczba punktów dla każdej dawki terapeutycznej przetoczenia koncentratu płytek/ubogoleukocytarnego koncentratu płytek z aferezy wynosi 21,37, a liczba punktów dla każdej jednostki przetoczeń napromieniowanych i filtrowanych czerwonych krwinek wynosi 5,56. Wartość 1 punktu zastosowano na podstawie informacji o umowach NFZ z oddziałami wojewódzkimi.⁹⁴ Oszacowania odsetków każdego rodzaju przetoczenia oparto na podstawie opinii eksperta klinicznego (██████████
██████████
██████████

Koszt 1 przetoczenia oszacowano na **466,19 PLN**.

Tabela 24. Koszt przetoczeń.

Kod produktu	Nazwa	Liczba punktów	Wartość 1 punktu, PLN	Koszt jednostkowy dla NFZ, PLN	Udział w przetoczeniach,*** %	Koszt 1 przetoczenia, PLN
5.53.01.0000 942	Przetoczenie koncentratu/ubogoleukocytarnego koncentratu płytek z aferezy	21,37*	52	1 111,24	22%	239,34
5.53.01.0001 373	Przetoczenie napromieniowanych i filtrowanych krwinek czerwonych	5,56**	52	289,12	78%	226,85
Średni koszt przetoczenia (perspektywa NFZ= perspektywa NFZ + pacjenta)						466,19

* dla każdej dawki terapeutycznej; ** dla każdej jednostki; *** zgodnie z opinią eksperta klinicznego

Koszt podania oszacowano na podstawie Załącznika 2 do Rozporządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z 5 grudnia 2014 roku.⁹⁸ Zgodnie z Rozporządzeniem liczba punktów za hospitalizację związaną z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych, łącznie z przeciwciałami wynosi 5. Wartość 1 punktu zastosowano na podstawie informacji na temat umów NFZ z oddziałami wojewódzkimi.⁹⁴

Koszt 1 podania oszacowano na **260,00 PLN**. Założono, że u pacjentów leczonych ekulizumabem przetoczenia będą przeprowadzane podczas wizyt związanych z podaniem ekulizumabu (brak dodatkowego kosztu przetoczeń). Wśród pacjentów leczonych BSC doliczono koszt 1 hospitalizacji związanej z przetoczeniem rocznie.

Tabela 25. Koszt podania przetoczeń dla chorych leczonych BSC.

Kod produktu	Nazwa	Liczba punktów	Wartość 1 punktu, PLN	Koszt jednostkowy dla NFZ, PLN	Koszt 1 podania, PLN
5.52.01.0001464	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych łącznie z przeciwciałami	5	52	260,00	260,00

6.5.2.4 Koszt szczepienia przeciwko meningokokom

Leczenia ekulizumabem nie można rozpocząć u pacjentów z PNH:

- z niewyleczonym zakażeniem *Neisseria meningitidis*,
- nie zaszczepionych przeciwko *Neisseria meningitidis*.⁹²

Ze względu na mechanizm działania, stosowanie ekulizumabu wzmagają podatność na zakażenie meningokokami (*Neisseria meningitidis*). U pacjentów tych może występować ryzyko zakażenia przez nietypowe grupy serologiczne (zwłaszcza Y, W135 i X), chociaż może też wystąpić zakażenie meningokokami jakiegokolwiek innej grupy serologicznej.

W celu zmniejszenia ryzyka zakażenia, każdego pacjenta należy zaszczepić co najmniej 2 tygodnie przed podaniem ekulizumabu. Zdecydowanie zaleca się tetrawalentne szczepionki przeciwko serotypom A, C, Y i W135, w miarę możliwości szczepionki skoniugowane.⁹²

Wszyscy pacjenci leczeni ekulizumabem otrzymują szczepienie przeciwko meningokokom.

Koszt szczepień przeciwko *Neisseria meningitides* oszacowano na podstawie indeksu leków (<http://indeks.mp.pl/leki/>). Pod uwagę brano jedynie szczepienia przeciwko serotypom rekomendowane w ChPL. Szczepienia przeciwko *Neisseria meningitides* nie są refundowane w Polsce. W Polsce pacjenci pokrywają samodzielnie ten koszt, zatem w perspektywie NFZ nie ma kosztu szczepień. Średni koszt z perspektywy połączonej publicznej płatnika i pacjenta oszacowano na 168,00 PLN – zob. Tabela poniżej.

Założono podanie szczepienia podczas wizyty u lekarza pierwszego kontaktu, co nie wiąże się z dodatkowymi kosztami.

Jedynym zidentyfikowanym dodatkowym kosztem z perspektywy chorego jest koszt szczepienia przeciwko *Neisseria meningitides*, który nie będzie miał istotnego wpływu na wyniki i wnioski. Tym samym należy uznać, że wyniki z perspektywy płatnika odpowiadają wynikom z perspektyw łącznej.

Tabela 26. Koszt szczepień przeciwko *Neisseria meningitidis*.

Nazwa handlowa	Koszt szczepienia dla NFZ, PLN	Koszt szczepienia dla pacjenta, PLN	Koszt szczepienia dla NFZ+pacjenta, PLN
Sprężona szczepionka przeciw meningokokom z grupy C			
Meningitec	0	138,40	138,40
NeisVac-C	0	157,65	157,65
Szczepionka przeciw meningokokom z grupy A + szczepionka przeciw meningokokom z grupy C			
MENINGO A+C	0	135,26	135,26
Szczepionka przeciw meningokokom z grupy A + szczepionka przeciw meningokokom z grupy C + szczepionka przeciw meningokokom z grupy W135 + szczepionka przeciw meningokokom z grupy Y			
Menveo	0	205,11	205,11
Nimenrix	0	236,29	236,29
Średni koszt szczepienia (perspektywa pacjenta = perspektywa pacjenta + NFZ)	0	168,00	168,00

6.5.2.5 Koszty stanów/powikłań

Koszty stanów modelu: 1."PNH i brak zakrzepicy i 2."PNH i brak nowej zakrzepicy, historia zakrzepicy"

Dane kosztowe oraz medyczne dostępne są dla przetoczeń prowadzonych u pacjentów leczonych BSC i Ekulizumabem w stanie 1."PNH i brak zakrzepicy" i 2."PNH i brak nowej zakrzepicy, historia zakrzepicy". Przed wprowadzeniem leczenia ekulizumabem podstawę leczenia BSC pacjentów z PNH stanowiło stosowanie przetoczeń, którego celem jest leczenie anemii związanej z hemolizą, a nie zagrażających życiu powikłań PNH; przetoczenia uwzględniono w modelu w celu przedstawienia odsetka kosztów dotyczących przetoczeń, dla których dysponowano danymi. Należy podkreślić, że inne elementy BSC, łącznie ze stosowaniem epoetyny alfa, enoksaparyny, środków przeciwbólowych oraz innych leków, nie są uwzględnione w BSC zgodnie z celem, którym jest podejście konserwatywne ze względu na ograniczenia w zakresie danych.

Dowody wskazują, że leczenie ekulizumabem zmniejsza konieczność stosowania przetoczeń krwi dla pacjentów z PNH. Publikacja Hillmen 2013⁷² dostarcza dane z trzyletniego okresu dla leczenia ekulizumabem z badań klinicznych II fazy Ekulizumabu, TRIUMPH i SHEPHERD. Przed rozpoczęciem leczenia 164 z 195 (84,1%) pacjentów otrzymywało przetoczenia w średniej liczbie 5,3 jednostek koncentratu czerwonych krwinek (zob. Tabela II, Hillmen 2013⁷²). W ciągu 12 miesięcy 62 ze 195 (31,8%)

pacjentów otrzymało przetoczenia w średniej liczbie 4,6 jednostek koncentratu czerwonych krwinek, co oznacza redukcję liczby oczekiwanych przetoczeń o 67,2% po roku leczenia. W ciągu 36 miesięcy 7 ze 195 (3,6%) pacjentów otrzymało przetoczenia w średniej liczbie 2,4 jednostek koncentratu czerwonych krwinek co obrazuje redukcję liczby oczekiwanych przetoczeń krwi o 98,1% w ciągu 3 lat. Odsetki te wykorzystywane są do oceny liczby przetoczeń wśród pacjentów leczonych ekulizumabem w stanie 1."PNH i brak zakrzepicy" i 2."PNH i brak nowej zakrzepicy, historia zakrzepicy" poprzez skalowanie raportowanej średniej liczby dla pacjentów z PNH otrzymujących BSC (**4,38 przetoczeń rocznie; Hillmen 2013²²**). Szczególnie dla pierwszego i drugiego roku założono, że pacjenci leczeni ekulizumabem zużywają o 67,2% mniej przetoczeń niż pacjenci leczeni BSC (**1,44 przetoczeń rocznie**) oraz o 98,1% mniej przetoczeń w roku 3 i w kolejnych latach (**0,08 przetoczeń rocznie**).

Koszty jednostkowe przetoczeń oszacowano w rozdziale 6.5.2.2.

Powyższe współczynniki wykorzystano do obliczenia liczby i kosztów przetoczeń otrzymanych przez pacjentów leczonych i nieleczonych ekulizumabem. Zgodnie z poniższą tabelą roczny koszt związany z koniecznością przeprowadzenia przetoczeń krwi oszacowano na **3 180,71 PLN** (łącznie z kosztami podania i monitorowania) dla pacjentów leczonych BSC, **669,99 PLN** – leczonych ekulizumabem w 1. i 2 roku i **39,47 PLN** – leczonych Ekulizumabem w 3 roku i w kolejnych latach. Zgodnie z podanymi wcześniej informacjami, nie uwzględniono danych kosztowych dla innych elementów BSC oraz możliwie dla pacjentów leczonych ekulizumabem, łącznie z epoetyną alfa, enoksaparyną, środkami przeciwbólowymi, innymi lekami, leczeniem przewlekłej choroby nerek, nadciśnieniem płucnym, uszkodzeniem przewodu pokarmowego i bólem, ze względu na brak danych. Niemniej dostępne dowody kliniczne wskazują, że zużycie wszystkich wymienionych zasobów byłoby wyższe w przypadku pacjentów leczonych BSC. ^{15,16, 21,22,}

72,96

Tabela 27. Koszt przetoczeń koncentratu czerwonych krwinek wśród pacjentów z PNH.

Przedmiot	Liczba jednostek	Koszt jednostkowy, PLN	Łączny koszt, PLN	% pacjentów z PNH, u których stosowano przetoczenie	Koszty, PLN
Przetoczenie koncentratu czerwonych krwinek w BSC	4,38	466,19	2 041,91	100%	2 041,91
Koszty podania BSC	4,38	260,00	260,00	100%	1 138,80
Przetoczenie koncentratu czerwonych krwinek podczas leczenia Ekulizumabem (rok 1 i 2)	1,44	466,19	669,99	100%	669,99
Przetoczenie koncentratu czerwonych krwinek podczas leczenia Ekulizumabem (rok 3+)	0,08	466,19	39,47	100%	39,47
Całkowity roczny koszt dla BSC:					3 180,71
Całkowity koszt dla Ekulizumabu (bez kosztu leków) w 1. i 2 roku:					669,99
Całkowity koszt dla Ekulizumabu (bez kosztu leków) w roku 3 i kolejnych latach:					39,47

Koszty opierają się jedynie na różnicy w liczbie przetoczeń koniecznych w grupie pacjentów leczonych BSC vs Ekulizumabem; inne istotne źródła kosztów wyłączono ze względu na brak danych. Współczynnik jednostek krwi zużytych dla pacjentów z PNH leczonych ekulizumabem raportowano w pracy Hillmen 2013.⁷²

Ponownie należy podkreślić, że oszacowania wyraźnie zaniżają koszty PNH. Koszty zidentyfikowane powyżej wykluczono ze względu na ograniczenia danych dotyczące ich częstości zarówno dla BSC, jak i ekulizumabu. Wykazano, że ekulizumab obniża całkowite obciążenie PNH^{22, 97} co wskazuje na potencjalne niedoszacowanie wartości klinicznej ekulizumabu w niniejszym modelu.

Koszty dla stanów modelu: 3."PNH i początkowa zakrzepica" i 4."PNH i kolejne wystąpienie zakrzepicy"

Koszty związane ze zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi są oparte na rozkładzie zdarzeń zakrzepowo-zatorowych wśród pacjentów z PNH przyjmujących BSC raportowanych w publikacji Hillmen 2007¹⁵. Szacowany koszt tych zdarzeń przejęto na podstawie danych JGP (NFZ – Załącznik 1 do Rozporządzenia nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z 5 grudnia 2014 roku.⁹⁸)

W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia zakrzepowo-zatorowe włączone do modelu, prawdopodobieństwo ich wystąpienia, związane z nimi koszty oraz źródło kosztów każdego z nich. Średni ważony koszt zdarzenia zakrzepowo-zatorowego oszacowano na

2 834,57 PLN. Koszt będzie generowany przez chorych, którzy przeszli do stanu 3. “PNH i pierwsza zakrzepica” lub 4. “PNH i kolejne wystąpienie zakrzepicy” powodując wzrost tego kosztu.

Tabela 28. Koszt zdarzeń zakrzepowo-zatorowych wśród pacjentów z PNH.

Zdarzenie zakrzepowo-zatorowe na lokalizację	Prawdopodobieństwo wystąpienia ¹	Koszt zdarzenia, PLN	Źródło: NFZ – Załącznik 1 do Rozporządzenia nr 81/2014 / DSOZ Prezesa NFZ z 5 grudnia 2014 roku,
Żyły głębokie	33,2%	2 080,00	JGP E55
Żyła krezkowa/śledzionowa	18,5%	2 080,00	JGP E55
Żyła wątrobowa/wrotna	16,9%	2 496,00	JGP Q66
Zator płucny	6,5%	4 160,00	JGP D16
Zakrzepica żył i zatok żylnych mózgu	5,6%	6 443,61	DR JGP G A48-A51
Żyła powierzchniowa	4,0%	2 496,00	JGP Q66
Udar naczyniowy mózgu/przemijający atak niedokrwienny	13,7%	3 403,03	JGP A46-A47
Zawał mięśnia sercowego/niestabilna dusznica	1,6%	11 202,40	JGP E04-E07, E10-E14, E16-E20, E23-26
Oczekiwany koszt zdarzeń zakrzepowo-zatorowych:		2 873,72	-

Źródło: (1) Hillmen 2007¹⁵.

Koszt stanu modelu: “5. PNH i ESRD”

Średni roczny koszt ESRD wynosi **77 310,66 PLN** na podstawie pracy Grzeszczaka z 2012 roku⁹⁹ (średni koszt stanów ESRD niezakończonych zgonem i ESRD – kontynuacja leczenia po uwzględnieniu współczynników inflacji¹⁰⁰).

Tabela 29. Koszt stanu PNH i ESRD w modelu (zł).

ESRD, stan zdrowia	Dane na rok 2009 (Grzeszczak 2012)	Dane na rok 2015 (z wykorzystaniem stopy inflacji*)	Średni koszt zastosowany w modelu, PLN**
niezakończony zgonem	68 042,00	78 853,14	77 310,66
kontynuacja leczenia	65 380,00	75 768,18	

* 3,5% w 2009 roku, 2,6% w 2010 roku, 4,3% w 2011 roku, 3,7% w 2012 roku, 0,9% w 2013 roku i 0,0% w 2014 roku (Główny Urząd Statystyczny).

Koszt stanu modelu: „6. PNH i ESRD i zakrzepica”

W modelu przyjęto że koszty sumują się dla chorych w stanie „PNH i ESRD i zakrzepica” (**2 834,57 PLN + 77 310,66 PLN = 80 145,23 PLN**).

Z klinicznego punktu widzenia, stan ten odpowiada skrajnie ciężkim przypadkom choroby.

W poniższej tabeli przedstawiono bezpośrednie koszty medyczne dla wszystkich stanów modelu z wyłączeniem kosztów ekulizumabu.

Tabela 30. Podsumowanie kosztów stanów (koszty roczne, z wyłączeniem kosztów ekulizumabu).

Stan modelu	Pacjenci leczenia BSC, PLN	Pacjenci leczenia ekulizumabem, PLN
1. PNH i brak zakrzepicy (rok 1 i 2)	3 181	670
1. PNH i brak zakrzepicy (rok 3+)	3 181	39
2. PNH i brak nowej zakrzepicy, historia zakrzepicy (rok 1 i 2)	3 181	670
2. PNH i brak nowej zakrzepicy, historia zakrzepicy (rok 3+)	3 181	39
3. PNH i pierwsza zakrzepica	2 835	2 835
4. PNH i kolejne wystąpienie zakrzepicy	2 835	2 835
5. PNH i ESRD	77 311	77 311
6. PNH i ESRD i zakrzepica	80 145	80 145

Źródła: Zob. powyższe rozdziały dotyczące poszczególnych stanów zdrowia.

6.6 Dyskontowanie

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT stopy dyskontowania wynosiły 5% dla kosztów i 3,5% dla korzyści (QALY/LYG).

Wartości stopy dyskontowej są przedmiotem analizy wrażliwości zgodnie z wytycznymi AOTMiT (5% dla kosztów i wyników zdrowotnych, 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych, 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów).

6.7 Podsumowanie założeń i parametrów

Analizę podstawową przeprowadzono w odniesieniu do pacjentów z PNH leczonych ekulizumabem vs BSC. Poniżej przedstawiono podsumowanie założeń analizy podstawowej:

- Horyzont czasowy: dożywotni;
- Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia: 39 lat (Hillmen 2010¹⁶);
- Oczekiwane przeżycie dla leczenia BSC: 12,5 roku dla pacjentów otrzymujących BSC; dla pacjentów leczonych ekulizumabem założono umieralność dla normalnej populacji z włączeniem zwiększonego ryzyka zgonu w wyniku zakrzepicy i ESRD^{110,117};
- Odsetek pacjentów z zakrzepicą w momencie rozpoznania: 32% (Hillmen 2010¹⁶);
- Stopa dyskontowa: 5% dla kosztów i 3,5% dla korzyści (QALY i LYG), zgodnie z wytycznymi AOTMiT.

Podsumowanie założeń przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31. Założenia.

Założenie	Źródło
1. Charakterystyka pacjentów w badaniach (np. odsetek z pierwszą zakrzepicą) odzwierciedla faktycznie leczoną populację.	Założenie
2. Efekt leczenia ekulizumabem utrzymuje się podczas trwania leczenia, pacjenci otrzymują leczenie przez całe życie.	Hillmen 2013 ⁷² i Kelly 2011 ¹¹¹
3. Brak leku biopodobnego do ekulizumabu.	Założenie
4. Średni odsetek zgonów w Polskim Rejestrze Nefrologicznym jest stosowny w odniesieniu do pacjentów z PNH i ESRD.	Dane nieopublikowane
5. Prawdopodobieństwo przejścia dla ekulizumabu ze stanu 5. PNH i ESRD do stanu 2. PNH i brak nowego wystąpienia zakrzepicy, historia zakrzepicy wynosi 25% na rok.	Założenie na podstawie pracy Hillmen 2010 ¹⁶
6. Prawdopodobieństwo przejścia dla BSC ze stanu 5. PNH i ESRD do 2. PNH i brak nowego wystąpienia zakrzepicy, historia zakrzepicy wynosi 0% na rok.	Założenie
7. Dane na temat spadku użyteczności stanów zdrowia dla zakrzepicy i ESRD przyjęto na podstawie populacji chorych bez PNH.	Założenie

W tabeli poniżej zebrano kluczowe parametry dotyczące ryzyka zgonu i prawdopodobieństwa przejść między stanami. Szczegółowe dane przedstawiono w poszczególnych rozdziałach. Użyteczności stanów zdrowia przedstawiono w rozdziale 6.5.1.6.

Tabela 32. Podsumowanie głównych prawdopodobieństw przejścia łącznie ze skorygowanym ryzykiem względnym zgonu.

Prawdopodobieństwa i ryzyko względne zgonu	przejścia	Pacjenci leczeni BSC	Pacjenci leczeniu Ekulizumabem
Ryzyko względne zgonu z powodu PNH		1,10 ^{ab}	1 ^c
Ryzyko względne kolejnego wystąpienia zakrzepicy		5,1 ^d	5,1 ^d
1, PNH i brak zakrzepicy do 3, PNH i pierwsza zakrzepica		11,13% ^e	2,14% ^e
2, PNH i brak nowej zakrzepicy, zakrzepica w historii do 4, PNH i kolejne wystąpienie zakrzepicy		5,1 x 11,13% = 56,8%	5,1 x 2,14% = 10,9%
1, PNH i brak zakrzepicy lub 2, PNH i brak nowej zakrzepicy, historia zakrzepicy do 5, PNH i ESRD		2,2% ^f	0,52% ^f
5, PNH i ESRD lub 6, PNH i ESRD i zakrzepica do 4, PNH i kolejne wystąpienie zakrzepicy		0% ^g	25% ^g
3, PNH i pierwsza zakrzepica do 7, Zgon		1,10 ^{ab} x 9,2% ^h = 10,1%	9,2% ^h
4, PNH i kolejne wystąpienie zakrzepicy do 7, Zgon		1,10 ^{ab} x 9,2% ^h = 10,1%	9,2% ^h
5, PNH i ESRD lub 6, PNH i ESRD i zakrzepica do 7, Zgon		1,10 ^{ab} x 15,2% ⁱ = 16,7%	15,2% ⁱ

Źródła: (a) Hillmen 1995¹¹⁰. (b) Socie 1996¹¹⁷. (c) Kelly 2011¹¹¹. (d) Socie 1996¹¹⁷. (e) Hillmen 2013⁷². (f) Hillmen 2010¹⁶. (g) Założenie. (h) Zob. Tabela 6; Canhao 2005⁷⁴, Perone 2001⁷⁵, Condat 2001⁷⁶, Brunaud 2001⁷⁷, Nauta 2011⁷⁸, i Jeffrey 1992⁷⁹. (i) Polski Rejestr Nefrologiczny.

6.8 Walidacja modelu

W wyniku niezależnego przeglądu wykazano wewnętrzną trafność modelu - Assessment of Cost-Effectiveness and Appropriate Use Based on Outcomes Research Dossier for Ekulizumab (Soliris®) for the treatment of: Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria (PNH) for continuation of the position in the NZa policy guideline Weesgeneesmiddelen (Orphan drugs), Final dossier, June 2012.

Dane dotyczące prawdopodobieństw przejścia przyjęto na podstawie badań klinicznych o względnie wysokiej trafności wewnętrznej. Przeżycie przewidywane w modelu odpowiada przeżyciu w pracach Hillmen 1995¹¹⁰ i Socie 1996¹¹⁷ dla pacjentów leczonych BSC. Przeżycie dla ekulizumabu przewidywane w modelu jest zgodne z danymi z badań klinicznych.

6.8.1 Wyniki przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych

Przeprowadzono przegląd systematyczny literatury, aby odnaleźć stosowne publikacje dotyczące kosztu stosowania ekulizumabu w napadowej nocnej hemoglobinurii w celu przeprowadzenia zewnętrznej walidacji modelu (strategia wyszukiwania – zob. załącznik 10.1).

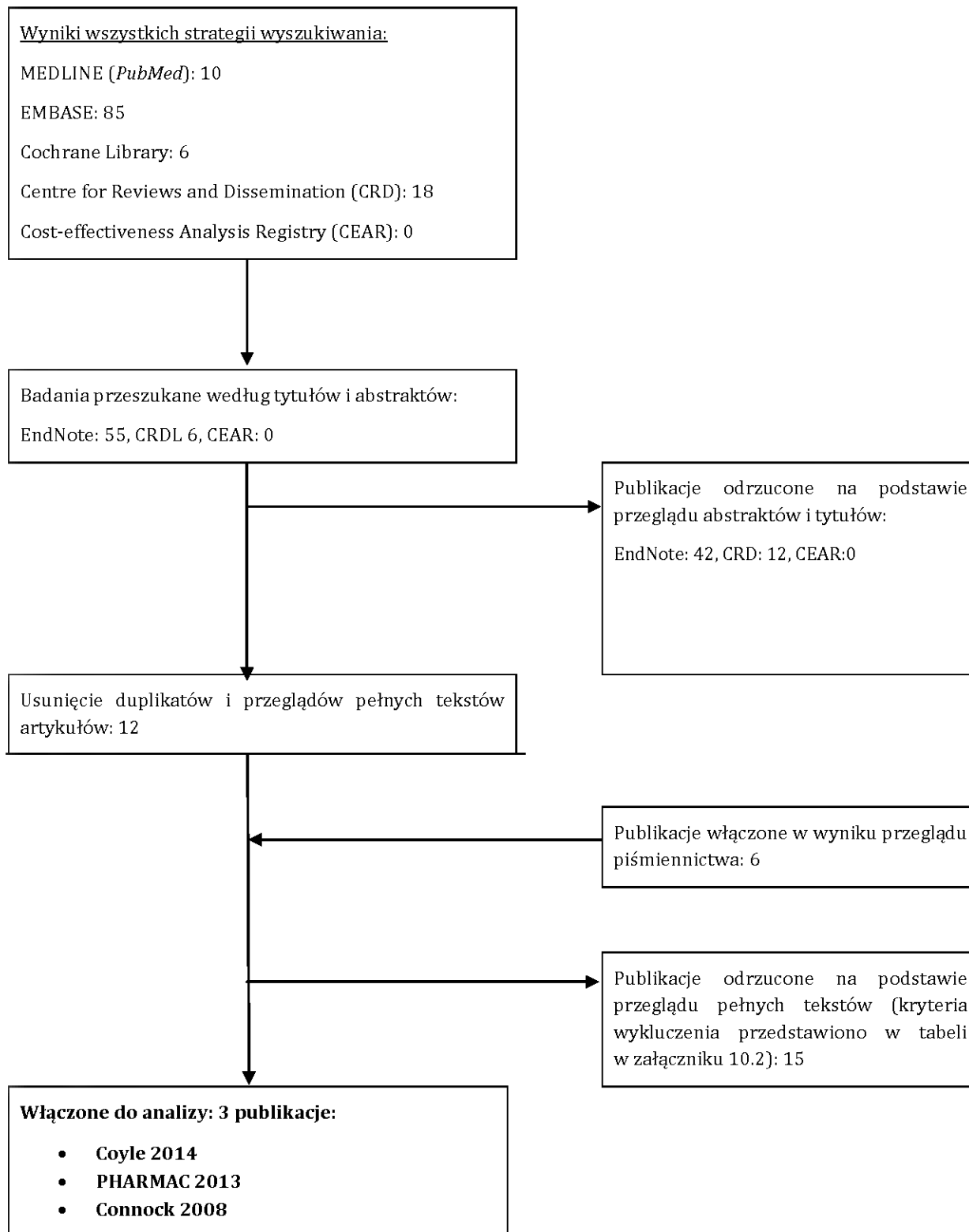
Prace zidentyfikowane podczas przeglądu zweryfikowano pod kątem tytułu i abstraktu w celu wykorzystania w niniejszej analizie. Do 18.08.2015 r. zidentyfikowano 18 publikacji (6 z nich zidentyfikowano podczas przeglądu piśmiennictwa). Pełne teksty oceniano pod kątem zgodności z kryteriami włączenia i wykluczenia z przeglądu. Na poniższej rycinie przedstawiono proces kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych w postaci diagramu QUOROM¹⁰¹/PRISMA.¹⁰² Przegląd aktualizacyjny przeprowadzono 9 października 2015 r. W trakcie przeglądu aktualizacyjnego nie zidentyfikowano dodatkowych badań.

Celem przeglądu było zidentyfikowanie pełnych tekstów analiz ekonomicznych lub raportów HTA przedstawiających wyniki analiz kosztów-efektywności/kosztów-użyteczności dla Ekulizumabu z komparatorem. Kryteria wykluczenia obejmowały: abstrakty konferencyjne, przeglądy niezgodne z charakterystyką przeglądu systematycznego (tj. przegląd prowadzony niezależnie przez przynajmniej dwóch badaczy w co najmniej 2 dwóch bazach danych medycznych) oraz język publikacji inny niż polski, angielski, niemiecki i francuski. Nie określono wymagań dotyczących daty publikacji. Selekcję badań prowadziło niezależnie dwoje badaczy (K.B., W.W.).

W wyniku przeglądu systematycznego ostatecznie zidentyfikowano 3 opublikowane raporty ekonomiczne oceniające wykorzystanie ekulizumabu w analizowanej populacji.

Spis włączonych i wykluczonych z przeglądu systematycznego publikacji przedstawiono w załączniku.

Rycina 3. Schemat przedstawiający publikacje włączone w przeglądzie systematycznym analiz ekonomicznych ekulizumabu (zgodnie z QUOROM¹⁰¹/PRISMA¹⁰²).



Connock 2008 (Raport WMHTAC, UK)

W czasie przeglądu prowadzonego przez West Midlands Health Technology Assessment Collaboration (WMHTAC) nie udało się zidentyfikować żadnych analiz ekonomicznych dotyczących leczenia PNH, dlatego WMHTAC przeprowadziło własną ocenę ekonomiczną. W związku z niepewnością dotyczącą populacji z PNH kwalifikującej się do leczenia, przeprowadzono **jedynie wstępne analizy** w celu określenia inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów (ICER) w odniesieniu do następujących parametrów:

- 1) ustabilizowanie hemoglobiny i dehydrogenazy mleczanowej (LDH);
- 2) lata życia (LYG) z uwzględnieniem kosztów opieki standardowej oraz kosztów unikniętych dzięki stosowaniu ekulizumabu;
- 3) lat życia (LYG) z uwzględnieniem uniknięcia zgonu w wyniku epizodu zakrzepicy dzięki stosowaniu ekulizumabu.

W analizie nie zastosowano wartości użyteczności i nie szacowano lat życia w pełnym zdrowiu.

W analizie wykorzystano stopy dyskontowania 3,5% dla kosztów i efektów.

Pierwsza analiza, na podstawie danych z RCT, wykazała, że inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności wynosi około 257 000 £ na pacjenta ze stabilnym poziomem hemoglobiny, około 341 000 £ na pacjenta ze znormalizowanym stężeniem LDH i około 132 000 £ na pacjenta ze stężeniem LDH poniżej dwukrotności górnej granicy normy (ekulizumab vs brak leczenia ekulizumabem).

W drugiej analizie wykazano zróżnicowanie wartości ICER od 500 000 £ do 1 400 000 £/LYG zgodnie z założeniami efektu „idealnego leku” na przeżycie (średnie przeżycie wśród pacjentów z PNH 10,2, 16,1 lub 27,4 roku wróciło do normy); rocznym koszcie standardowej opieki do 100 000 £ na pacjenta i 90% oszczędności na kosztach opieki standardowej w wyniku stosowania ekulizumabu.

W trzeciej analizie na podstawie odsetków wystąpień zakrzepicy i odsetków zgonów wywołanych zakrzepicą wykazano, że ICER dla pacjentów z PNH z historią przetoczeń wynosił od 1 200 000 £/LYG do 1 400 000£/LYG w zależności od horyzontu czasowego (od 10 do 15 lat).

Zgodnie z wnioskami autorów raportu WMHTAC wstępna analiza ekonomiczna wskazuje, że ICER dla ekulizumabu vs opieka standardowa wynosi od 0,5 mln £ do 1,4 mln £ za zyskany rok życia wśród pacjentów takich jak pacjenci rekrutowani do badań klinicznych i 2,8 mln £ i 3,2 mln £ za zyskany rok życia dla wszystkich zdiagnozowanych pacjentów.

PHARMAC 2013 (raport oceny technologii, Nowa Zelandia)

PHARMAC 2013 nie obejmuje populacji niezgodnej w pełni z ChPL tj. wszystkich pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią. W raporcie oceniano efektywność kosztową ekulizumabu w połączeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym vs najlepsze leczenie wspomagające (warfaryna, przetoczenia krwi i płytek krwi) wśród pacjentów z PNH w Nowej Zelandii spełniających jedno z następujących kryteriów:

- udział klonu PHN > 50% oraz objawy ogólnoustrojowe (np. ciężki ból brzucha, zmęczenie i płytki oddech) oraz dowody aktywnej hemolizy lub
- epizod zakrzepicy pomimo stosowania odpowiedniego leczenia (np. przeciwzakrzepowego).

Zgodnie z opracowaniem, model obejmował stany zdrowia, w których pacjenci kontynuowali dotychczasowe leczenie lub otrzymywali ekulizumab w połączeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym. Model był przygotowany w dożywotnim horyzoncie z rocznymi. Główne dane wejściowe w analizie podstawowej stanowiły: „horyzont dożywności leczenia, klinicznie istotne korzyści z leczenia a w związku z tym uzyskane QALY, oczekiwane przeżycie od momentu rozpoczęcia leczenia do zgonu w liczbie około 20 lat w przypadku najlepszego leczenia wspomagającego i 25 lat wśród pacjentów otrzymujących ekulizumab oraz najlepsze leczenie wspomagające na podstawie hipotetycznego ryzyka względnego 1,25.” Zgodnie z opinią eksperta klinicznego pacjenci otrzymujący ekulizumab mają wartość użyteczności na poziomie 1, natomiast pacjenci otrzymujący obecnie stosowane leczenie mają wynik jakości życia 0,535. Koszty i korzyści dyskontowano w skali roku na poziomie 3,5%.

Zakres wyników analizy kosztów-użyteczności wynosi w przybliżeniu 0,4-0,9 zyskanych QALY na 1 mln USD (1,1-2,5 mln USD/QALY). Dane te oparto na podstawie inkrementalnej korzyści 9,2 QALY z kosztem inkrementalnym na poziomie 11,4 mln USD w dożywotnim horyzoncie analizy (25 lat). W przypadku rozszerzenia analizy i włączenia wszystkich pacjentów z PNH, którzy mogliby skorzystać z leczenia ekulizumabem średnia liczba zyskanych QALY na pacjenta byłaby niższa. Cena ekulizumabu jest głównym czynnikiem decydującym w modelu. Biorąc pod uwagę niezwykle wysoki koszt na pacjenta PTAC rekomenduje zmniejszenie priorytetu refundacyjnego dla leku.

Coyle 2014 (Kanada)

Autorzy oszacowali efektywność kosztową ekulizumabu w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii i związanych z nią kosztów alternatywnych ocenianych za pomocą utraconych korzyści zdrowotnych i alternatywnego wykorzystania dodatkowych zasobów. Analiza dotyczyła ekulizumabu oraz stosowanego obecnie leczenia standardowego (np. przetoczenia krwi i stosowanie warfaryny) vs leczenie standardowe i została

przeprowadzona z perspektywy publicznej opieki zdrowotnej w warunkach kanadyjskich. W modelu Markowa uwzględniono główne konsekwencje choroby oraz leczenia. Wyniki dyskontowano w skali 5% w analizie podstawowej.

Wartości użyteczności dla zagregowanych stanów zdrowia obliczono jako iloczyn wartości użyteczności dla stosownej konieczności przeprowadzania przetoczeń i użyteczności ważonej różnymi powikłaniami PNH. Wartości użyteczności dla stanów, w których nie było konieczności przeprowadzenia przetoczeń przyjęto na podstawie badania oceniającego wpływ konieczności stosowania przetoczeń wśród pacjentów z mielodysplazją (brak konieczności stosowania przetoczeń, ograniczone wymagania w zakresie przetoczeń i konieczność prowadzenia przetoczeń).¹⁰³ Wartości użyteczności dla powikłań przyjęto na podstawie dostępnej literatury.^{104,105,106,107,108,109}

W analizie Coyle 2014 roku wykazano, że stosowanie ekulizumab jest związane z dodatkowymi latami życia (1,13), dodatkowymi latami życia w pełnym zdrowiu (2,45) i kosztami 5,2 mln CAD w porównaniu z BSC w horyzoncie dożywočním (maksymalny horyzont – 40 lat). Autorzy raportowali inkrementalny koszt roku życia i QALY odpowiednio na poziomie 4,6 mln CAD i 2,13 mln CAD.

Zgodnie z danymi wewnętrznymi Wnioskodawcy, w publikacji brakuje informacji o walidacji z aktualnymi danymi, w związku z czym zakwestionowano trafność badania i możliwość zastosowania wyników.

- Wyników modelu zamieszczonego w publikacji Coyle 2014 nie porównano z danymi bieżącymi, takimi jak wyniki analiz przeżycia dla pacjentów leczonych BSC¹¹⁰ lub ekulizumabem^{72,111}.
- Nie ma dowodów na to, że dokonano formalnej lub nieformalnej oceny trafności, uwzględniającej prezentację macierzy przejść, QALY, krzywych przeżycia oraz innych oszacowań przeżycia, zgodnie z dobrymi praktykami modelowania lub z formalnymi zasadami wnioskowania opracowań ocen technologii medycznych. Ocena walidacji jest niezbędna podczas modelowania nowej choroby; jej znaczenie jest jeszcze większe w przypadku oceny leczenia PNH, biorąc pod uwagę niepewność dotyczącą wykonalności modelowania chorób rzadkich.
- W przypadku braku aktualnego modelu, macierzy przejść lub krzywych przeżycia model był walidowany samodzielnie. Biorąc pod uwagę ograniczenie danych do dwóch możliwych do wykorzystania: 11,88 zyskanych lat dla ekulizumabu i 10,75 zyskanych lat dla BSC (został stworzony prosty model na cel walidacji przy założeniu stałego ryzyka zgonu i homogenicznej populacji pacjentów, aby ocenić trafność przyjętych rozkładów.
- W kolejnym etapie przeglądano aktualne dane dotyczące przeżycia, łącznie z badaniami otwartymi (Hillmen 2013⁷²), w których przez 66 miesięcy

uczestniczyło N=195. W pracy Hillmen 2013 raportowano, że „przeżycie pacjentów w 36-miesięcznym okresie wyniosło 97,6% [95% CI: 93,7; 99,1%] i utrzymało się do 66 miesięcy”. Według naszej wiedzy najdłuższym badaniem pacjentów z PNH jest Leeds. Opublikowane ostatnio dane pochodzą z pracy Kelly 2011¹¹¹, w której włączono N=79 pacjentów z PNH leczonych przez okres do 8 lat. Kelly i wsp. raportowali, że „odsetek 5-letniego przeżycia dla pacjentów leczonych Ekulizumabem wyniósł 95,5% (95% CI: 87,6%–98,5%)”.¹¹¹ Oszacowania w oparciu o model Coyle 2014 wykraczają znacznie poza przedział ufności innych badań. W pracy Hillmen 1995¹¹⁰ raportowano medianę przeżycia dla pacjentów leczonych BSC na poziomie 10 lat; przewidywania w modelu Coyle 2014 dla BSC wynoszą 62,6% dla 10 lat.

- Rozbieżności w wynikach modelu autorów, a największej kohorty i badania otwartego będącego kontynuacją wszystkich badań prowadzonych dotychczas nie zostały przedstawione i objaśnione. Ponieważ model składa się z 47 odrębnych stanów zdrowia oraz przynajmniej 34 parametrów determinujących prawdopodobieństwa przejścia, a ponadto autorzy nie przedstawili szczegółowych danych, możemy jedynie spekulować na temat różnic. Stosunek stanów (i parametrów) do pacjentów w badaniach klinicznych ekulizumabu wskazuje na prawdopodobieństwo zależności wielu prawdopodobieństw przejścia zastosowanych w modelu od wystąpienia u najwyżej kilku pacjentów. Nie jest jasne skąd pochodzą dane dotyczące leczenia BSC pacjentów z PNH biorąc pod uwagę niewielką liczbę badań oceniających BSC. Parametrów dla wieku i płci, istotnych dla modelowania śmiertelności w horyzoncie powyżej 40 lat, nie przedstawiono w manuskrypcie ani dodatkowym materiale. Jednym z wymienionych parametrów jest: „Względny odsetek wystąpień zakrzepicy wywołanych przyjmowaniem warfaryny w ramach profilaktyki pierwotnej vs nie przyjmowanie warfaryny” na podstawie analizy pacjentów z rakiem piersi w 4 stadium. W istocie wiele źródeł stanowią prace niebędące badaniami pacjentów z PNH. Ponadto w publikacji obecne są wyraźne braki w dowodach, łącznie z pominięciem kluczowych badań dotyczących PNH i ekulizumabu np. Hillmen 2013⁷² Kelly 2011¹¹¹.

6.8.2 Wyniki przeglądu systematycznego badań użyteczności stanów zdrowia

Przeprowadzono systematyczny przegląd literatury, pod kątem identyfikacji prac dotyczących użyteczności stanów zdrowia w napadowej nocnej hemoglobinurii.

Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia przeprowadzono 18 kwietnia 2015 roku (przegląd aktualizacyjny przeprowadzono 9 października 2015 r.).

Celem przeglądu było zidentyfikowanie pełnych tekstów badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w napadowej nocnej hemoglobinurii, w których oceniano jakość życia i przypisywano użyteczności stanom zdrowia (łącznie z opiniami ekspertów), tak aby wartości uzyskane w tych badaniach mogły być wykorzystane w modelu ekonomicznym. Poszukiwano badań zawierających wartości, które mogą być zastosowane w modelu (np. wartości użyteczności, jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza EQ-5D i innych kwestionariuszy dających wyniki wyjściowe od 0 do 1 lub wartości jakości życia oceniane narzędziami, których wyniki można wprost przekształcić na użyteczności od 0 do 1. Kryteria wykluczenia były następujące: brak danych dotyczących użyteczności lub ocena jakości życia kwestionariuszem, w którym przypisanie użyteczności do jakości życia nie jest możliwe w sposób bezpośredni; analizy przypadku; abstrakty konferencyjne; przeglądy niezgodne z charakterystyką przeglądu systematycznego (tj. przegląd przeprowadzonych przez przynajmniej dwóch niezależnych badaczy w przynajmniej dwóch bazach danych medycznych) oraz język publikacji inny niż polski, angielski, niemiecki i francuski. Nie przyjęto ograniczeń związanych z datą publikacji. Selekcji badań dokonało niezależnie dwoje badaczy (K.B., W.W.).

Zidentyfikowane publikacje oceniono początkowo pod kątem zgodności tytułu abstraktu z celem analizy tj. oceną jakości życia lub użyteczności w napadowej nocnej hemoglobinurii. Do 18 sierpnia 2015 roku zidentyfikowano 20 publikacji (razem z 2 włączonymi w wyniku przeglądu piśmiennictwa). Pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z przeglądu. Na poniższej rycinie przedstawiono schemat według QUOROM¹⁰¹/PRISMA¹⁰² przedstawiający kolejne etapy procesu wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia. W trakcie przeglądu aktualizacyjnego nie zidentyfikowano dodatkowych badań.

Spisy prac włączonych oraz wykluczonych z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia przedstawiono w załączniku. Główną przyczynę wykluczenia stanowiło użycie niewłaściwych kwestionariuszy (np. FACIT-Fatigue i EORTC QLQ-C30).

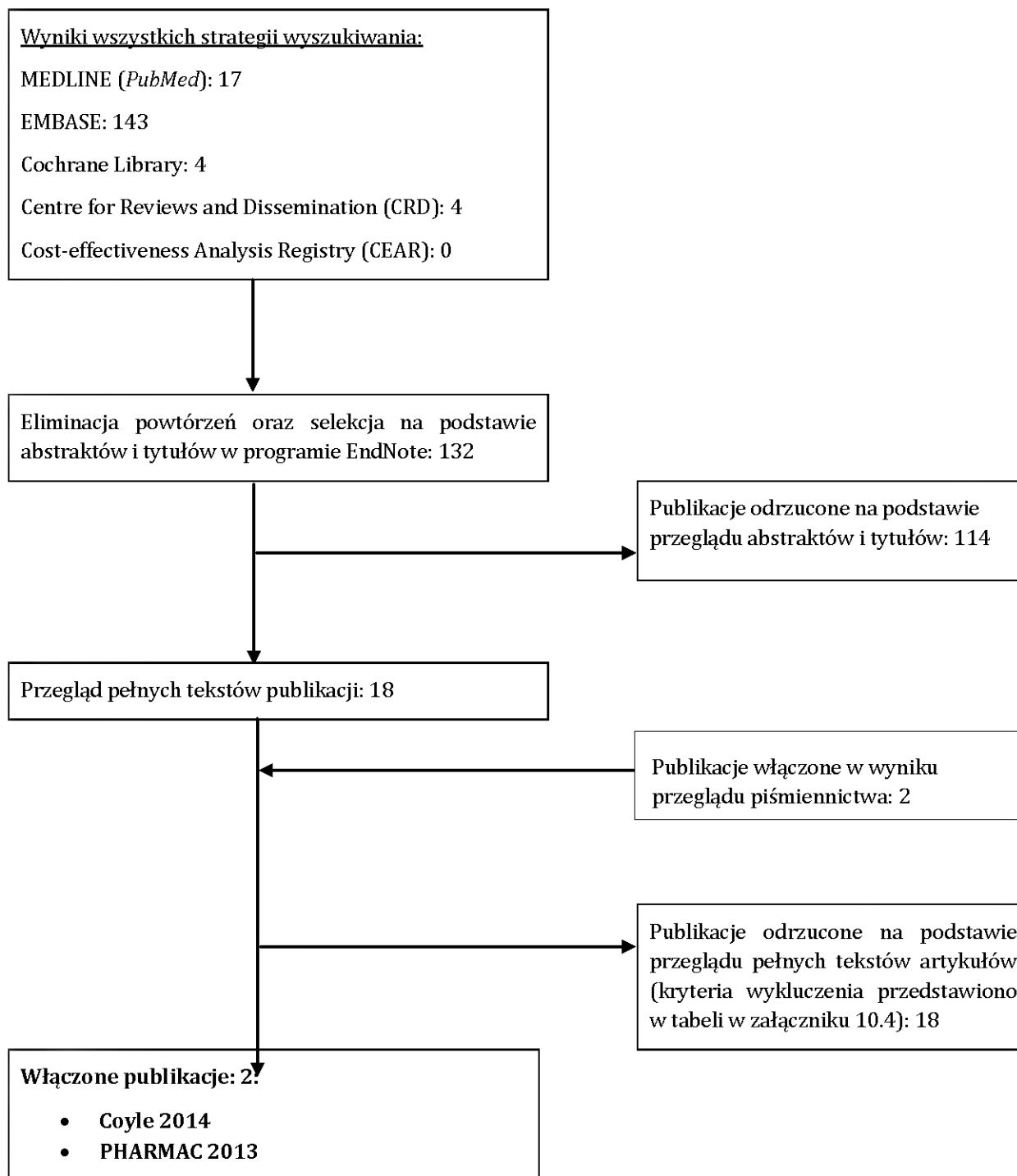
W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedynie dwa opublikowane badania oceniające użyteczność wśród pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią i zgodne z powyższymi kryteriami (19 badań wykluczono na podstawie pełnego tekstu).

Publikacje włączone w przeglądzie systematycznym omówiono poniżej.

W pozostałych wykluczonych z przeglądu systematycznego badaniach pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią, dane na temat jakości życia gromadzono głównie za pomocą dwóch kwestionariuszy: FACIT-Fatigue i EORTC QLQ-C30. Jednakże, aby włączyć wartości zyskanej (utraconej) jakości życia do specyficznych stanów w modelu, należy przekształcić wynik kwestionariuszy na wartości użyteczności stanów zdrowia. Ze względu na brak innych bardziej wiarygodnych danych, wykorzystano dane pochodzące

z najbardziej rzetelnych spośród tych badań (tj. o największej liczbie pacjentów i z najbardziej odpowiednim zbiorem wartości użyteczności) i uzyskano użyteczności przekształcając wyniki EORTC QLQ-C30. Dane uzupełniono opiniami eksperta klinicznego (dr Petra Muus) – zestaw użyteczności został wykorzystany w analizie: “Assessment of Cost-Effectiveness and Appropriate Use Based on Outcomes Research Dossier for Eculizumab (Soliris®) for the treatment of: Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria (PNH) for continuation of the position in the NZa policy guideline Weesgeneesmiddelen (Orphan drugs), Final dossier, June 2012” – szczegóły na temat metod wykorzystanych w procesie przekształcania oraz uzyskanych wartości przedstawiono w rodz. 6.5.1.6.

Rycina 4. Schemat publikacji włączonych w przeglądzie systematycznym użyteczności stanów zdrowia w napadowej nocnej hemoglobinurii (zgodnie z QUOROM¹⁰¹/PRISMA¹⁰²).



PHARMAC 2013 (raport oceny technologii; Nowa Zelandia)

PHARMAC 2013 nie dotyczy populacji nie w pełni zgodnej z ChPL, tj. wszystkich pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią. Omawiany raport ocenia efektywność kosztową ekulizumabu z BSC vs BSC (warfaryna, przetoczenia krwi i płytek krwi) wśród pacjentów z PNH w Nowej Zelandii spełniających jedno z następujących kryteriów:

- udział klonu PHN > 50% oraz objawy ogólnoustrojowe (np. ciężki ból brzucha, zmęczenie i płytki oddech) oraz dowody aktywnej hemolizy lub
- epizod zakrzepicy pomimo stosowania odpowiedniego leczenia (np. przeciwzakrzepowego).

Zgodnie z raportem model obejmował stany zdrowia, w których pacjenci kontynuowali dotychczasowe leczenie lub otrzymywali ekulizumab z BSC w horyzoncie dożywotnym.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego (opinia uzyskana na podstawie NZ EQ-5D) wartość użyteczności pacjentów otrzymujących ekulizumab wynosi 1 (pełne zdrowie), natomiast u pacjentów otrzymujących BSC jakość życia wynosi 0,535 przez pozostałą część życia. Założenie to może przeszacowywać utratę w zakresie jakości życia pacjentów otrzymujących BSC (patrz rodz. 6.5.1.6).

Coyle 2014 (Kanada)

Autorzy oszacowali efektywność kosztową ekulizumabu w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii i związanych z nią kosztów alternatywnych ocenianych za pomocą utraconych korzyści zdrowotnych i alternatywnego wykorzystania dodatkowych zasobów. Analiza dotyczyła ekulizumabu oraz stosowanego obecnie leczenia standardowego (np. przetoczenia krwi i stosowanie warfaryny) vs leczenie standardowe i została przeprowadzona z perspektywy publicznej opieki zdrowotnej w warunkach kanadyjskich. W modelu Markowa uwzględniono główne konsekwencje choroby oraz efekty leczenia.

Wartości użyteczności dla złożonych stanów zdrowia obliczono, jako wynik wartości użyteczności dla stanów, w których są konieczne przetoczenia oraz użyteczności dla różnorodnych powikłań PNH. Ze względu na brak danych dotyczących użyteczności w analizowanym problemie decyzyjnym, wartości użyteczności przyjęto takie jak dla pacjentów z mielodysplazją (brak konieczności przeprowadzenia przetoczenia, zmniejszone wymagania dotyczące przetoczenia i konieczność przeprowadzenia przetoczenia).¹¹² Wartości użyteczności dla pozostałych powikłań przyjęto na podstawie dostępnej literatury.^{104,105,106,107,108,109} Wszystkie wartości użyteczności przedstawiono w poniższej tabeli. W analizie wrażliwości wartości użyteczności dla połączonych stanów oszacowano zakładając addytywny charakter parametru oraz stosując wartość użyteczności dla „najgorszego” komponentu połączonego stanu.

Tabela 33. Wartości użyteczności wykorzystane w pracy Coyle 2014.

Zmienne użyteczności	Użyteczność* – wartości podstawowe	Rozkład prawdopodobieństwa	Źródło
Brak konieczności prowadzenia przetoczeń	0,84	beta (206,4, 39,3)	Szende 2009 ¹¹²
Obniżone wymagania w zakresie przetoczeń	0,77	beta (144,6, 43,2)	Szende 2009 ¹¹²
Konieczność stosowania przetoczeń	0,60	beta (85,7, 57,2)	Szende 2009 ¹¹²
Nadmiar żelaza	0,85	beta (259,4, 45,8)	Delea 2007 ¹⁰⁴
Choroby serca związane z nadmiarem żelaza	0,80	beta (306,5, 76,6)	Delea 2007 ¹⁰⁴
Zdarzenie zakrzepowo-zatorowe	0,94	beta (19,4, 1,2)	Hind 2007 ¹⁰⁵
Zaawansowana choroba nerek	0,88	beta (118,2, 16,0)	Gorodetskaya 2005 ¹⁰⁶
Dializa nerek	0,81	beta (49,0, 11,8)	Gorodetskaya 2005 ¹⁰⁶
Cytopenia	0,997	beta (1393,5, 3,8)	Gould 1999 ¹⁰⁷
MDS/AML	0,26	beta (4,7, 13,5)	Younis 2011 ¹⁰⁸
Samoistne ustąpienie	0,925	beta (401,073, 32,519)	Statistics Canada 1995 ¹⁰⁹

Beta oznacza rozkłady beta określone przez a lub b; * Wartości użyteczności dla stanów zdrowia są iloczynem stanu związanego z przetoczeniem i stosownymi powikłaniami – z wyjątkiem samoistnego ustąpienia objawu oraz MDS/AML postrzeganych jako niezależne od powikłania.

Biorąc pod uwagę ograniczenia badań PHARMAC 2013 i Coyle 2014 wykorzystanie zaproponowanych wartości użyteczności do parametryzacji kluczowych stanów w modelu nie może być uznane za wiarygodne. Dlatego w modelu wykorzystano użyteczności interpretowane w oparciu o dane kliniczne i opracowane przez dr Muus.

6.9 Analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczącymi przygotowywania raportów oceny technologii medycznych (HTA)⁶⁷ oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych⁶⁸, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją, przeprowadzenie analizy wrażliwości jest konieczne ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej.

Spójność wyników analizy podstawowej testowano w ramach jednoczynnikowej analizy wrażliwości.

Przeprowadzono jednoczynnikową analizę wrażliwości modelu z wykorzystaniem omawianych poniżej zmiennych. Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdziałach 7.1.1. Testowano następujące założenia:

- wiek w momencie rozpoczęcia leczenia (± 20 lat);
- oczekiwane przeżycie wśród pacjentów otrzymujących BSC (± 5 lat);
- skuteczność ekulizumabu: 100% skuteczność (0% ryzyko zakrzepicy i brak choroby nerek) oraz 50% obniżenie podstawowej skuteczności, co powoduje wzrost wskaźnika zdarzeń związanych z ekulizumabem +50% rocznie;
- odsetek pacjentów z zakrzepem w momencie rozpoznania ($\pm 32\%$ jednostek);
- 0% przypadków ESRD dla pacjentów leczonych Ekulizumabem;
- stopa dyskontowa (5%/5%, 0%/0%, i 5%/0% odpowiednio dla kosztów/korzyści).

Tabela 34. Ograniczenia parametrów wykorzystane w deterministycznej analizie wrażliwości.

Parametr	Analiza podstawowa	Dolna granica	Górna granica	Źródło
Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia	39	19	59	Hillmen 2007 ¹⁵
Średnie przeżycie wśród pacjentów otrzymujących BSC	12,5 roku	7,5	Niepodwyższony wskaźnik śmiertelności	Hillmen 1995 ¹¹⁰ ; Socie 1996 ¹¹⁷
Skuteczność Ekulizumabu	Wskaźnik wystąpień zakrzepicy: 2,14%	+50% zdarzeń rocznie	0% ryzyko zakrzepicy i choroby nerek	Hillmen 2013 ⁷² ; Hillmen 2010 ¹⁶
	Wskaźnik ESRF: 0,52%			
Odsetek pacjentów z zakrzepicą w momencie rozpoznania	32%	0%	100%	Hillmen 2007 ¹⁵
Odsetek przypadków ustąpienia ESRF dla pacjentów leczonych Ekulizumabem	25% rocznie	0%	50%	Hillmen 2010 ¹⁶
Stopa dyskontowa korzyści/kosztów	3,5%/5,0%	0%/0% 0%/5,0% 5%/5%		ZIN

6.10 Analiza progowa

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, w analizie progowej, cena zbytu netto wnioskowanej technologii, powinna w konsekwencji ofertować koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu na poziomie **19 577 PLN/QALY**.¹¹³

Standardowa analiza kosztów-użyteczności i oszacowania inkrementalnych współczynników kosztów użyteczności zostały uznane za nieodpowiednie do ekonomicznej oceny leków sierocych.

Wysoki koszt leku sierociego w połączeniu z korzyścią kliniczną (konsekwencjami) nie będzie w stanie wygenerować wartości ICUR poniżej ustalonego progu. W konwekcji, jak zauważono w pracy Drummond 2007⁶⁹, stosowanie tradycyjnego modelowania ekonomicznego i progów opłacalności w chorobach sierocych zdrowia może mieć dyskryminujący wpływ na pacjentów z ultrarzadkimi chorobami.

Ponieważ stosowanie leków sierocych obejmuje bardzo małe grupy pacjentów, z definicji, w celu umożliwienia komercyjnego rozwoju leków, leki te są często bardzo drogie. Opieranie finansowania, a przez to dostępu pacjenta do leczenia na standardowych miarach kosztów-efektywności, może skutkować brakiem dostępu do leków stosowanych w chorobach ultrarzadkich – co może być sprzeczne z preferencjami społecznymi.

Mając na uwadze powyższe, przeprowadzono analizę kosztów-konsekwencji bez oszacowania cen progowych.

7 Wyniki analizy

Stosowanie ekulizumabu jest związane z uzyskaniem:

- 18,4 zdyskontowanych lat życia,
- 16,0 zdyskontowanych lat życia w pełnym zdrowiu.

Stosowanie BSC jest związane z uzyskaniem:

- 10,6 zdyskontowanych lat życia,
- 5,3 zdyskontowanych lat życia w pełnym zdrowiu.

Tabela 35. Dyskontowane efekty całkowite.

	Stopa dyskontowa 3,5%	
	Ekulizumab	BSC
Zyskane lata życia (lata)	18,4	10,6
QALY	15,9	5,3

Dyskontowane całkowite koszty ekulizumabu i BSC przedstawiono w poniższej tabeli. Stosowanie ekulizumabu powoduje wzrost kosztów całkowitych ze względu na dużą efektywność kliniczną (poprzez redukcję śmiertelności) oraz cenę charakterystyczną dla leku sierocego.

Tabela 36. Dyskontowane i niedyskontowane koszty inkrementalne i całkowite.

Kategorie kosztu	Stopa dyskontowa 5%	
	Ekulizumab	BSC
Całkowity koszt bezpośredni, PLN		

7.1.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości wskazano, że największy wpływ na wyniki zdrowotne ma wartość przyjętej stopy dyskontowania (0% dla efektów zdrowotnych). Dla ekulizumabu uzyskano:

- 33,0 zdyskontowane lat życia,
- 28,6 zdyskontowanych lat życia w pełnym zdrowiu.

dla BSC uzyskano:

- **14,7 zdyskontowanych lat życia,**
- **7,1 zdyskontowanych lat życia w pełnym zdrowiu.**

Największy wpływ na koszty miała również wartość przyjętej stopy dyskontowania (0%), dla której wyniki podwoiły się: ████████ PLN dla ekulizumabu i ████████ PLN dla BSC.

Dla innych parametrów wyniki analizy wrażliwości były spójne z wynikami analizy podstawowej (patrz tabela niżej).

Tabela 37. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości i scenariusza.

Parametr	Wartość, zakres	Ekulizumab			BSC		
		QALY	LYG	Koszt, PLN	QALY	LYG	Koszt, PLN
Analiza podstawowa	analiza podstawowa	16,0	18,4	████████	5,3	10,6	████████
Wiek rozpoczęcia leczenia	dolny - 19	18,4	21,3	████████	5,4	11,0	████████
	górnny - 59	11,6	13,4	████████	4,6	9,1	████████
Mediana przeżycia w ramieniu BSC	dolny - 7,5	16,0	18,4	████████	4,2	8,1	████████
	górnny - brak ograniczenia	16,0	18,4	████████	10,5	29,1	████████
Skuteczność ekulizumabu	dolny - +50% zdarzeń/rok	15,1	17,6	████████	5,3	10,6	████████
	górnny - 0% zakrzepicy i choroby nerek	16,5	18,9	████████	5,3	10,6	████████
Odsetek pacjentów z zakrzepicą w momencie rozpoznania	dolny - 100%	14,8	17,3	████████	3,9	8,8	████████
	górnny - 0%	16,5	18,9	████████	5,9	11,4	████████
Odsetek przypadków ustąpienia ESRF w grupie leczonej ekulizumabem	dolny - 0%	15,5	17,9	████████	5,3	10,6	████████
	górnny - 50%	16,1	18,6	████████	5,3	10,6	████████
Wartości użyteczności	dolny - -20%%	12,8	18,4	████████	4,2	10,6	████████
	górnny - +20%*	18,0	18,4	████████	6,3	10,6	████████
Dyskontowanie	A - 0%/0%	28,6	33,0	████████	7,1	14,7	████████
	B - 5,0%/5,0%	13,2	15,2	████████	4,7	9,4	████████
	C - 0,0%/5,0%	28,6	33,0	████████	7,1	14,7	████████

8 Dyskusja i ograniczenia

Ekulizumab jest jedynym lekiem zarejestrowanym w leczeniu PNH o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie. Ponieważ brak jest rzeczywistego komparatora, leczenie, koszty i konsekwencje oceniano w odniesieniu do BSC. W wyniku oceny ekonomicznej wykazano, że leczenie ekulizumabem w porównaniu z BSC powoduje wzrost dyskontowanych LYG dla pacjentów z PNH o 7,8 roku oraz QALY o 10,7 roku na pacjenta. Ekulizumab powoduje wzrost kosztów całkowitych ze względu na poprawę wyników zdrowotnych wśród pacjentów (obniżenie śmiertelności) oraz koszty charakterystyczne dla leków stosowanych w chorobach ultrarzadkich.

Jedną z mocnych stron modelu stanowi fakt, że skuteczność ekulizumabu i BSC parametryzowano korzystając z danych na poziomie pacjentów z badań klinicznych. W przypadku ekulizumabu w modelu dotyczącym pacjentów z PNH zastosowano dane obserwacyjne na poziomie pacjenta z 7-letniego okresu obserwacji. Uzupełniając model korzystano systematycznie z opublikowanych źródeł literaturowych dostępnych ze względu na charakter schorzenia w niewielkiej liczbie. Korzyści inkrementalne są wysokie na korzyść ekulizumabu we wszystkich analizowanych scenariuszach.

Model, jego struktura, prawdopodobieństwa przejścia oraz inne dane wejściowe tworzono i rozwijano w oparciu o dobre praktyki modelowania oraz korzystając z dostępnych dowodów. Mimo tego w modelu rozpoznano pewne ograniczenia:

- dostępnych jest niewiele prac na temat naturalnej historii PNH lub BSC dla PNH. W badaniach klinicznych nigdy nie oceniano BSC w wielu kombinacjach i schematach leczenia w wystarczająco długim okresie obserwacji;
- niewielka liczba pacjentów powoduje problemy statystyczne w kontekście identyfikacji i mocy testów;
- istnieje niewiele badań, na podstawie których można dokonać walidacji modeli;
- z PNH związane są istotne powikłania, takie jak nadciśnienie płucne, które ze względu na niewystarczające dane kliniczne nie mogły być uwzględnione jako oddzielne stany zdrowia;
- model ekonomiczny nie zawiera korzyści dotyczących produktywności lub innych kosztów pośrednich, które byłyby wysokie i działałyby na korzyść ekulizumabu.

Ze względu na powyższe kwestie pojawia się wątpliwość czy tradycyjne modelowanie w ekonomii zdrowia dostarcza wartościowe informacje na temat chorób ultrarzadkich, jak PNH. Interpretacja wyników modelu dla choroby ultrarzadkiej jest wyjątkowo problematyczne, biorąc pod uwagę brak zgodności, co do skłonności społeczeństwa do zapłacenia za QALY oraz kwestii zewnętrznych dotyczących rozwoju nowych technologii dla niewielkich rynków. Odpowiedniejsza jest ocena indywidualnych i połączonych wyników, łącznie z QALY, w ramach opracowania analiz kosztów-konsekwencji lub opartych na wielu kryteriach.

Wykorzystywanie tradycyjnych narzędzi oceny w ekonomii zdrowia ze współczynnikami ICUR w analizie kosztów-efektywności leków ultra sierocych takich jak ekulizumab w PNH jest nieodłącznie obciążone na niekorzyść takich terapii, i może podważać istotę podejścia opartego na korzyściach zdrowotnych innowacyjnego leczenia.

W chorobach rzadkich współczynniki kosztów-efektywności mogą być sztucznie zawyżone poprzez brak aktywnych komparatorów, a stosowany typowo próg opłacalności dla ICUR nie jest skorygowany pod kątem stosowania leków w chorobach ultraradkich. W takiej sytuacji lepsze zastosowanie mają inne metodologie ekonomiczne, takie jak analiza wpływu na budżet, które powinny dostarczać dane o większej przydatności dla decydentów. W związku z tym uważamy, że decyzje refundacyjne powinny opierać się na przeglądzie danych klinicznych i analizie wpływu na budżet dotyczącym ekulizumabu, oraz uwzględniać następujące kwestie:

- wyniszczający i zagrażający życiu charakter PNH,
- korzyści kliniczne ekulizumabu,
- bardzo mała liczba pacjentów z PNH,
- brak dostępnego i skutecznego leczenia alternatywnego,
- rozważania etyczne dotyczące dostępu do opieki.

9 Podsumowanie i wnioski

Prezentowany model prognozuje efekty terapeutyczne stosowania ekulizumabu w postaci lat życia (LYG), lat życia w pełnym zdrowiu lat (QALY) i kosztów – z perspektywy płatnika publicznego.

Standardowa analiza kosztów-użyteczności i oszacowania inkrementalnych współczynników kosztów użyteczności nie zostały uznane za odpowiednie do ekonomicznej oceny żadnego leku sierocego.

Wysoki koszt leku sierocego w połączeniu z korzyścią kliniczną (konsekwencjami) nie będzie w stanie wygenerować wartości ICUR poniżej ustalonego progu. W konsekwencji, jak zauważył Drummond 2007¹¹⁴, stosowanie tradycyjnego modelowania ekonomicznego i progów opłacalności w chorobach sierocych może mieć dyskryminujący wpływ na pacjentów z ultrazadkami chorobami.

Stąd w ocenie ekonomicznej ekulizumabu przedstawiono analizę kosztów i konsekwencji, w celu podkreślenia znaczenia jakości życia i zwiększenia przeżycia całkowitego w grupie chorych leczonych ekulizumabem oraz szacowania kosztów.

Do oceny kosztów i konsekwencji wykorzystano model Markowa, w którym oceniano stosowania ekulizumabu oraz najlepszego leczenia standardowego (BSC). Model zawiera 7 stanów zdrowia, które obejmują dwie główne cechy kliniczne PNH: zakrzepicę i końcowe stadium niewydolności nerek (ESRF). Inne powikłania PNH, włączając przewlekłą chorobę nerek (CKD), nadciśnienie płucne, uszkodzenie w obrębie układu pokarmowego; ból oraz zmęczenie powodujące niepełnosprawność, nie zostały włączone do modelu ze względu na brak dostępnych danych dotyczących prawdopodobieństw przejścia oraz kosztów dotyczących pacjentów nieleczonych ekulizumabem doświadczających wymienionych powikłań.^{110,111, 115,117}

Dla chorych z PNH nie jest dostępna inna opcja leczenia. Zgodnie z danymi historycznymi, postępowanie w zakresie objawów związanych z PNH ograniczone jest do opieki paliatywnej, niespecyficznego leczenia wspomagającego, obejmującego przetoczenia, stosowanie niespecyficzných leków w tym: antykoagulantów, leków narkotycznych i płynów. Stąd, ze względu na brak właściwego dedykowanego komparatora, w analizie kosztów-konsekwencji porównywano ekulizumab z BSC w modelu dożywotnim. Przyjęto, że wszyscy chorzy w ramieniu ekulizumabu otrzymują leczenie refundowane ze środków publicznych.

Ze względu na poszerzenie wskazań dla ekulizumabu oraz brak danych z randomizowanych badań klinicznych dla pełnej populacji docelowej (pacjenci z napadową nocną hemoglobinurią niezależnie od historii przetoczeń), liczba przetoczeń wśród pacjentów leczonych ekulizumabem lub BSC pochodziła z danych dotyczących populacji z historią przetoczeń.

Użyteczności stanów zdrowia pochodzą z nieopublikowanych źródeł. Należy podkreślić, że w obu zidentyfikowanych w trakcie przeglądu systematycznego źródłach danych (PHARMAC 2013 oraz Coyle 2014) raportowane wartości użyteczności są obciążone błędami i nie zostały uznane za wiarygodne. Dlatego w modelu wykorzystano użyteczności interpretowane w oparciu o dane kliniczne i opracowane przez dr Muus.

Bezpośrednie koszty zasobów opieki zdrowotnej obejmują koszt stanu zdrowia pacjenta oraz koszty terapii. W pierwszej kolejności koszty uzyskano z oficjalnie dostępnych źródeł i danych nieopublikowanych. Zużycie zasobów medycznych (procedury medyczne, leki wspomagające, itp.) uzyskano na podstawie badań klinicznych i opinii eksperta ([REDACTED])

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Jedynym zidentyfikowanym dodatkowym kosztem z perspektywy chorego może być koszt szczepienia przeciwko *Neisseria meningitides*, który nie wpływa istotnie na wyniki i wnioski (spodziewany koszt szczepienia w kosztach całkowitych wynosi poniżej 0,001% - patrz rozdz. 6.5.2.4). Tym samym należy uznać, że wyniki z perspektywy płatnika odpowiadają wynikom z perspektywy łącznej.

Stosowanie ekulizumabu jest związane z uzyskaniem:

- **18,4 zdyskontowanych lat życia,**
- **16,0 zdyskontowanych lat życia w pełnym zdrowiu.**

W dożywotnim horyzoncie czasowym koszty całkowite w ramieniu ekulizumabu oszacowano na [REDACTED] PLN.

Stosowanie BSC jest związane z uzyskaniem:

- **10,6 zdyskontowanych lat życia,**
- **5,3 zdyskontowanych lat życia w pełnym zdrowiu.**

W dożywotnim horyzoncie czasowym koszty całkowite w ramieniu BSC oszacowano na [REDACTED] mln PLN.

Ekulizumab oferuje ogromną korzyść dla pacjentów z PNH; jest pierwszym i jedynym lekiem o pozytywnym wpływie na jakość i długość życia.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują wyjątkowe korzyści ze stosowania ekulizumabu, co jest związane z bardzo dużym obciążeniem chorobą i wykazanymi bezpośrednimi korzyściami ze stosowania ekulizumabu.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że ekulizumab w porównaniu do BSC oferuje wyższą jakość życia oraz wydłuża życie chorych na PNH, ale jego stosowanie jest związane z wyższymi kosztami. Przy czym korzyść kliniczna w dożywotnim horyzoncie czasowym może być uznana za bardzo dużą zarówno w kontekście zdyskontowanych lat

życia (18,4 vs 10,6), jak i zdyskontowanych lat życia w pełnym zdrowiu (16,0 vs 5,3). W ocenie ekonomicznej należy również mieć na uwadze, że PNH jest chorobą ultrarazadką, co powoduje, że nie oszacowano klasycznych miar inkrementalnych (ICUR, ICER) oraz cen progowych.

PNH jest ultrarazadką, powodującą postępujące wyniszczenie i zagrażającą życiu chorobą genetyczną charakteryzującą się przewlekłą, wewnątrznaczyniową hemolizą wyzwalaną przez dopełniacz.^{110, 115} Ekulizumab jest jedynym zarejestrowanym lekiem o potwierdzonym bezpieczeństwie i skuteczności leczenia w PNH (obecnie nie ma alternatywnego sposobu leczenia). Przed udostępnieniem ekulizumabu śmiertelność pacjentów otrzymujących najlepsze leczenie wspomagające była na poziomie 35% w ciągu 5 lat od rozpoznania, głównie ze względu na zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, przewlekłą chorobę nerek i nadciśnienie płucne.^{110, 116, 117} Objawy związane z hemolizą, takie jak ból brzucha, ból klatki piersiowej i duszność związane są z podwyższonym ryzykiem zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, uszkodzeniem narządowym, niską jakością życia i wczesną umieralnością.^{118,119}

Zgodnie z danymi Narodowego Funduszu Zdrowia w 2011 roku koszty medyczne przekroczyły 1 mln PLN na pacjenta wśród 65 pacjentów. Większość kosztochłonnych terapii obejmuje leczenie chorób rzadkich o podłożu genetycznym. Wysoki koszt leczenia w tych przypadkach determinowany jest ceną leków stosowanych w ramach programów terapeutycznych.¹²⁰

Zgodnie z Zarządzeniem (EC) Nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego oraz Rady z 16 grudnia 1999 roku pacjentom z chorobami rzadkimi powinno przysługiwać leczenie takiej samej jakości jak pozostałym pacjentom.¹²¹

Refundacja Ekulizumabu w ramach dedykowanego programu lekowego wśród pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią w Polsce umożliwi dostęp do jedynego leczenia rekomendowanego przez International PNH Interest Group,¹¹⁵ Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (Niemcy)¹²² i rząd Australii,¹²³ oraz All Wales Medicines Strategy Group¹²⁴ i Haute Autorité de Santé.¹²⁵

10 Załączniki

10.1 Metodologia przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych

Przeprowadzono przegląd literatury w bazach MEDLINE (PubMed), EMBASE, Cochrane Library, the Centre for Reviews and Dissemination (CRD) i the Cost-effectiveness Analysis Registry (CEAR; <https://research.tufts-nemc.org/cear4/>) korzystając z określonych wcześniej strategii wyszukiwania (zob. poniższa tabela). Strategie zaprojektowano, jako serie wyszukiwań i korekt. Bazy danych CRD i CEAR przeszukano korzystając z haseł: “Ekulizumab” i “Soliris” – ze względu na niewielką liczbę danych wyjściowych nie zastosowano zapytań dotyczących kosztu i choroby.

Strategii nie ograniczono konkretnym rozpoznaniem/populacją lub komparatorem. Nie zastosowano ograniczeń w zakresie języka.

Elektroniczne bazy danych przeszukano z datą odcięcia 18.08.2015. Dwoje badaczy sprawdziło niezależnie abstrakty pod kątem kwalifikacji (K.B., W.W.). Przegląd aktualizacyjny wykonano 09.10.2015 r.

Tabela 38. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla Ekulizumabu w bazie MEDLINE (PubMed) – data odcięcia 18.08.2015.

Nr	Słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	Ekulizumab [NM]	416
#2	Ekulizumab [TW]	736
#3	Soliris [TW]	16
#4	<u>#1 OR #2 OR #3</u>	<u>736</u>
#5	Hemoglobinuria, Paroxysmal [MH]	2 970
#6	Hemoglobinuria, Paroxysmal [TW]	2 970
#7	Paroxysmal Hemoglobinuria [TW]	2 981
#8	Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria [TW]	1 944
#9	Hemoglobinuria, Paroxysmal Nocturnal [TW]	2 470
#10	Marchiafava-Micheli Syndrome [TW]	36
#11	Marchiafava Micheli Syndrome [TW]	36
#12	Syndrome, Marchiafava-Micheli [TW]	40
#13	Paroxysmal Hemoglobinuria, Nocturnal [TW]	2 470
#14	Hemoglobinuria, Nocturnal Paroxysmal [TW]	2 561
#15	Nocturnal Paroxysmal Hemoglobinuria [TW]	71
#16	<u>#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15</u>	<u>3 484</u>

Nr	Słowo kluczowe	Liczba wyników
<u>#17</u>	<u>#4 AND #16</u>	<u>238</u>
#18	Economics [MH]	505 900
#19	Economics [TW]	397 232
#20	cost [TW]	359 474
<u>#21</u>	<u>#18 OR #19 OR #20</u>	<u>791 044</u>
#22	#17 AND #21	10

Tabela 39. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla Ekulizumabu w bazie EMBASE – data odcięcia: 18.08.2015.

Nr	Słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	'Ekulizumab'/exp OR Ekulizumab	2 397
#2	soliris'/exp OR 'soliris'	2 326
<u>#3</u>	<u>#1 OR #2</u>	<u>2 398</u>
#4	'hemoglobinuria, paroxysmal'/exp OR 'hemoglobinuria, paroxysmal'	4 591
#5	'paroxysmal hemoglobinuria'/exp OR 'paroxysmal hemoglobinuria'	4 600
#6	'paroxysmal nocturnal hemoglobinuria'/exp OR 'paroxysmal nocturnal hemoglobinuria'	4 841
#7	'hemoglobinuria, paroxysmal nocturnal'/exp OR 'hemoglobinuria, paroxysmal nocturnal'	4 591
#8	'marchiafava-micheli syndrome'/exp OR 'marchiafava-micheli syndrome'	4 594
#9	'marchiafava micheli syndrome'/exp OR 'marchiafava micheli syndrome'	4 594
#10	'nocturnal paroxysmal hemoglobinuria'/exp OR 'nocturnal paroxysmal hemoglobinuria'	4 594
<u>#11</u>	<u>#4 OR #5 OR 6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10</u>	<u>4 852</u>
<u>#12</u>	<u>#3 AND #11</u>	<u>784</u>
#13	'economic aspect'/exp OR 'economic aspect'	1 215 194
#14	#12 AND #13	85

Tabela 40. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla Ekulizumabu w Cochrane Library – data odcięcia: 18.08.2015.

Nr	Słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	Ekulizumab	56
#2	Soliris	8

Nr	Słowo kluczowe	Liczba wyników
#3	#1 OR #2	56
#4	MeSH descriptor: [Hemoglobinuria, Paroxysmal] explode all trees	23
#5	'Hemoglobinuria, Paroxysmal'	48
#6	'Paroxysmal Hemoglobinuria'	48
#7	'Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria'	46
#8	'Hemoglobinuria, Paroxysmal Nocturnal'	46
#9	'Marchiafava-Micheli Syndrome'	1
#10	'Marchiafava Micheli Syndrome'	1
#11	'Syndrome, Marchiafava-Micheli'	1
#12	'Paroxysmal Hemoglobinuria, Nocturnal'	46
#13	'Hemoglobinuria, Nocturnal Paroxysmal'	46
#14	'Nocturnal Paroxysmal Hemoglobinuria'	46
#15	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	48
#16	#3 AND #15	29
#17	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	25 725
#18	Economics	23 952
#19	Cost	54 556
#20	#17 OR #18 OR #19	59 017
#35	#16 AND #20	6

Tabela 41. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla Ekulizumabu w Centre for Reviews and Dissemination – data odcięcia: 18.08.2015.

Nr	Słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	Ekulizumab	18
#2	Soliris	6
#3	#1 OR #2 OR #3 OR #4	18

Tabela 42. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla Ekulizumabu w Cost-effectiveness Analysis Registry – data odcięcia: 18.08.2015.

Nr	Słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	Ekulizumab	0
#2	Soliris	0

10.2 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych – spis badań włączonych i wykluczonych z analizy

Tabela 43. Analizy ekonomiczne włączone w przeglądzie systematycznym.

Nr	Oznaczenie	Referencja
1	Coyle 2014	Coyle D, Cheung MC, Evans GA. Opportunity cost of funding drugs for rare diseases: the cost-effectiveness of Ekulizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. <i>Med Decis Making</i> . 2014 Nov;34(8):1016-29.
2	Connock 2008	Connock M, Wang D, Fry-Smith A, Moore D. Prevalence and prognosis of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and the clinical and cost-effectiveness of Ekulizumab. Birmingham: University of Birmingham, Department of Public Health and Epidemiology. West Midlands Health Technology Assessment Collaboration Report; 69. 2008.
3	PHARMAC 2013	Preliminary economic analysis on Ekulizumab for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Technology Assessment Report No. 209. Pharmaceutical Management Agency. May 2013.

Tabela 44. Analizy ekonomiczne wykluczone podczas przeglądu systematycznego.

Nr	Referencja	Powód odrzucenia
1	Kanters TA, de Sonnevile-Koedoot C, Redekop WK, Hakkaart L. Systematic review of available evidence on 11 high-priced inpatient orphan drugs. <i>Orphanet J Rare Dis</i> . 2013 Aug 16;8:124.	brak wyników dla Ekulizumabu w postaci kosztu za QALY/LYG
2	Joppi R, Bertele' V, Garattini S. Orphan drugs, orphan diseases. The first decade of orphan drug legislation in the EU. <i>Eur J Clin Pharmacol</i> . 2013 Apr;69(4):1009-24.	nie zastosowano analizy ekonomicznej
3	Vegter S, Rozenbaum MH, Postema R, Tolley K, Postma MJ. Review of regulatory recommendations for orphan drug submissions in the Netherlands and Scotland: focus on the underlying pharmacoeconomic evaluations. <i>Clin Ther</i> . 2010 Aug;32(9):1651-61.	brak wyników dla Ekulizumabu w postaci kosztu za QALY/LYG
4	Sallerfors B, Franzén T, Jansson L, Kuric N, Olsson P, Sjögren P, Svanberg T, Widgren B, Sjövall H. Ekulizumab treatment in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Gothenburg: The Regional Health Technology Assessment Centre (HTA-centrum). HTA-rapport 2012:43.	brak wyników dla ekulizumabu w postaci kosztu za QALY/LYG
5	Abdel-Kader Martín L, Castillo Muñoz MA, Alegre del Rey E, Muñoz Muñoz N, Muñoz Muñoz JA. Ekulizumab (Soliris®) Evaluación de la eficacia y seguridad del medicamento y análisis económico de su uso para el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna. [Ekulizumab (Soliris®) Assessment of effectivity and safety of the drug and economic analysis of use in Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria therapy] Seville: Andalusian Agency for Health	publikacja w języku hiszpańskim

Nr	Referencja	Powód odrzucenia
	Technology Assessment (AETSA). AETSA 2011/5.	
6	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). Ekulizumab (Soliris®) for the treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria Penarth: All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC), secretariat of the All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). AWMSG Secretariat Assessment Report Advice No. 0509. 2009.	nie spełnia wymagań przeglądu systematycznego (nie wymieniono baz danych), firma nie przedłożyła analizy ekonomicznej dla warunków walijskich; zaprezentowano jedynie wyniki innego raportu - Connock 2008
7	Ho C, Spry C. Ekulizumab for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a review of clinical and cost-effectiveness. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). 2008.	nie spełnia wymagań przeglądu systematycznego (brak informacji na temat liczby niezależnych badaczy dokonujących wyszukiwań abstraktów), przedstawiono jedynie wyniki innego raportu - Connock 2008
8	NHSC. Ekulizumab (Soliris) for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: horizon scanning technology briefing Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC). 2006.	brak dowodów ekonomicznych
9	Institut Catala d'Oncologia. Ekulizumab. 2008.	publikacja w języku katalońskim, koszt inkrementalny zdarzenia (stabilizacja Hb, brak konieczności przeprowadzania przetoczeń)
10	An Economic Evaluation of Ekulizumab (Soliris®) for the treatment of Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria (PNH) in the Irish Healthcare Setting. National Centre for Pharmacoeconomics. March 2010.	nie spełnia wymagań przeglądu systematycznego (nie wymieniono baz danych), przedstawiono jedynie wyniki innego raportu - Connock 2008
11	Re-evaluation of the cost-effectiveness of Ekulizumab (Soliris®) for the treatment of Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria (PNH) in the	brak analizy kosztów-efektywności i kosztów-

Nr	Referencja	Powód odrzucenia
	Irish Healthcare Setting. National Centre for Pharmacoeconomics. October 2013.	użyteczności
12	Scottish Medicines Consortium. Ekulizumab. SMC No. (436/07). October 2010.	brak dowodów ekonomicznych
13	Winqvist E, Coyle D, Clarke JT, Evans GA, Seager C, Chan W, Martin J. Application of a policy framework for the public funding of drugs for rare diseases. J Gen Intern Med. 2014 Aug;29 Suppl 3:S774-9.	brak wyników ICER, nie spełnia wymagań przeglądu systematycznego (nie wymieniono baz danych)
14	Dmytrijuk A, Robie-Suh K, Cohen MH, Rieves D, Weiss K, Pazdur R. FDA report: Ekulizumab (Soliris) for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Oncologist. 2008 Sep;13(9):993-1000.	brak dowodów ekonomicznych

10.3 Metodologia przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia

Wyszukiwanie literatury prowadzono w bazach MEDLINE (PubMed), EMBASE, Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination (CRD) oraz Cost-effectiveness Analysis Registry (CEAR; <https://research.tufts-nemc.org/cear4/>) przy użyciu określonych wcześniej strategii wyszukiwania (zob. poniższa Tabela). Strategie zaprojektowano jako serie wyszukiwań i korekt. Nie zastosowano ograniczeń związanych z językiem.

Elektroniczne bazy danych przeszukano z datą odcięcia 18.08.2015 (aktualizacja 09.10.2015 r.). Dwoje badaczy sprawdziło niezależnie abstrakty pod kątem kwalifikacji (K.B., W.W.).

Tabela 45. Strategia wyszukiwania dla użyteczności stanów zdrowia dla Ekulizumabu w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii w bazie MEDLINE (PubMed) – data odcięcia: 18.08.2015.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	quality of life [mh]	126 935
#2	quality of life [ti]	45 536
#3	hql [tiab] or hrql [tiab] or hrqol [tiab]	10 924
#4	quality-adjusted life years [mh]	7 586
#5	quality of life index [tiab]	1 261
#6	quality adjusted life year* [tiab]	7 154
#7	qaly* [tw] or qald* [tw] or qale* [tw]	6 175
#8	qwb [tw]	185

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#9	quality of well being [tw]	306
#10	quality of wellbeing [tw]	0
#11	hui [tw] or hui 2 [tw] or hui2 [tw] or hui 3 [tw] or hui3 [tw]	1 043
#12	time trade off [tw] or time tradeoff [tw] or tto [tw]	1 327
#13	utilit* [tiab]	136 293
#14	value [tiab] or values [tiab] or cost [tiab] or costs [tiab] or health [tiab] or analys* [tiab] or index [tiab]	5 736 190
#15	#13 AND #14	66 198
#16	health state* [tw]	4 214
#17	Value of Life [mh]	5 437
#18	hye [tiab] or healthy year* equivalent* [tiab]	42
#19	standard gamble* [tiab]	715
#20	euroqol [tw] or euroquol [tw] or EQ 5D [tw] or eq5d [tw]	5 181
#21	visual analog* scale* [tw]	35 722
#22	SF-36 [TW] OR SF36 [TW] OR SF 36 [TW]	15 246
#23	short form [TW] AND health survey [TW]	5 864
#24	#22 OR #23	17 950
#25	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #24</u>	<u>245 637</u>
#26	Hemoglobinuria, Paroxysmal [MH]	2 970
#27	Hemoglobinuria, Paroxysmal [TW]	2 970
#28	Paroxysmal Hemoglobinuria [TW]	2 981
#29	Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria [TW]	1 944
#30	Hemoglobinuria, Paroxysmal Nocturnal [TW]	2 470
#31	Marchiafava-Micheli Syndrome [TW]	36
#32	Marchiafava Micheli Syndrome [TW]	36
#33	Syndrome, Marchiafava-Micheli [TW]	40
#34	Paroxysmal Hemoglobinuria, Nocturnal [TW]	2 470
#35	Hemoglobinuria, Nocturnal Paroxysmal [TW]	2 561
#36	Nocturnal Paroxysmal Hemoglobinuria [TW]	71
#37	<u>#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36</u>	<u>3 484</u>
#38	#25 AND #37	19

Tabela 46. Strategia wyszukiwania dla użyteczności stanów zdrowia dla Ekulizumabu w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii w bazie EMBASE – data odcięcia: 18.08.2015.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'quality of life'/exp	284 767
#2	'quality of life':ti	58 747
#3	hql:ab,ti OR hrql:ab,ti OR hrqol:ab,ti	15 599
#4	'quality of life index':ab,ti	1 550
#5	'quality adjusted life year':ab,ti OR 'quality adjusted life years':ab,ti	9 158
#6	qaly*:ab,ti OR qald*:ab,ti OR qale*:ab,ti	9 808
#7	qwb:ab,ti	196
#8	'quality of well being':ab,ti	320
#9	'quality of wellbeing':ab,ti	12
#10	hui:ab,ti OR 'hui 2':ab,ti OR hui2:ab,ti OR 'hui 3':ab,ti OR hui3:ab,ti	2 230
#11	'time trade off':ab,ti OR 'time tradeoff':ab,ti OR 'tto':ab,ti	1 674
#12	(utilit* NEAR/2 (value OR values OR cost OR costs OR health)):ab,ti	8 490
#13	'health state':ab,ti OR 'heart states':ab,ti	4 014
#14	hye:ab,ti OR 'healthy year equivalent':ab,ti OR 'healthy years equivalent':ab,ti OR 'healthy year equivalents':ab,ti OR 'healthy years equivalents':ab,ti	102
#15	'standard gamble':ab,ti OR 'standard gambles':ab,ti	814
#16	euroqol:ab,ti OR euroquol:ab,ti OR 'eq 5d':ab,ti OR eq5d:ab,ti	7 886
#17	'visual analog scale':ab,ti OR 'visual analogue scale':ab,ti OR 'visual analog scales':ab,ti OR 'visual analogue scales':ab,ti	41 044
#18	'visual analog scale'/exp	40 965
#19	SF-36:ab,ti OR SF36:ab,ti OR 'SF 36':ab,ti	21 562
#20	'short form':ab,ti AND 'health survey':ab,ti	6 461
#21	#19 OR #20	24 342
#22	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #21</u>	<u>365 609</u>
#23	'hemoglobinuria, paroxysmal'/exp OR 'hemoglobinuria, paroxysmal'	4 328
#24	'paroxysmal hemoglobinuria'/exp OR 'paroxysmal hemoglobinuria'	4 337
#25	'paroxysmal nocturnal hemoglobinuria'/exp OR 'paroxysmal nocturnal hemoglobinuria'	4 328

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#26	'hemoglobinuria, paroxysmal nocturnal'/exp OR 'hemoglobinuria, paroxysmal nocturnal'	4 575
#27	'marchiafava-micheli syndrome'/exp OR 'marchiafava-micheli syndrome'	4 331
#28	'marchiafava micheli syndrome'/exp OR 'marchiafava micheli syndrome'	4 331
#32	'nocturnal paroxysmal hemoglobinuria'/exp OR 'nocturnal paroxysmal hemoglobinuria'	4 331
#33	<u>#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32</u>	<u>4 585</u>
#34	#22 AND #33	143

Tabela 47. Strategia wyszukiwania dla użyteczności stanów zdrowia dla Ekulizumabu w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii w bazie Cochrane Library – data odcięcia: 18.08.2015..

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor Quality of life , this term only	15 335
#2	quality of life:ti	9 703
#3	(hql or hrql or hrqol):ti,ab	2 094
#4	MeSH descriptor Quality-Adjusted Life Years, this term only	3 937
#5	quality of life index:ti,ab	5 358
#6	quality adjusted life year*:ti,ab	2 785
#7	(qaly* or qald* or qale*):ti,ab	1 047
#8	(hui or "hui 2" or hui2 or "hui 3" or hui3):ti,ab	106
#9	(time trade off OR time tradeoff OR tto):ti,ab	198
#10	utilit* NEAR/2 value*:ti,ab	126
#11	utilit* NEAR/2 cost*:ti,ab	3 524
#12	utilit* NEAR/2 health:ti,ab	303
#13	health state*:ti,ab	8 511
#14	MeSH descriptor Value of Life, this term only	144
#15	(hye OR healthy year* equivalent*):ti,ab	342
#16	standard gamble*:ti,ab	94
#17	(euroqol or euroquol or eq5d or eq 5d):ti,ab	1 569
#18	visual analog* scale*:ti,ab	18 222
#19	(SF-36 OR SF36 OR SF 36):ti,ab	3 844
#20	(short form AND health survey):ti,ab	1 340

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#21	#19 OR #20	4 440
#22	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #21</u>	<u>56 995</u>
#23	MeSH descriptor: [Hemoglobinuria, Paroxysmal] explode all trees	23
#24	'Hemoglobinuria, Paroxysmal'	48
#25	'Paroxysmal Hemoglobinuria'	48
#26	'Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria'	46
#27	'Hemoglobinuria, Paroxysmal Nocturnal'	46
#28	'Marchiafava-Micheli Syndrome'	1
#29	'Marchiafava Micheli Syndrome'	1
#30	'Syndrome, Marchiafava-Micheli'	1
#31	'Paroxysmal Hemoglobinuria, Nocturnal'	46
#32	'Hemoglobinuria, Nocturnal Paroxysmal'	46
#33	'Nocturnal Paroxysmal Hemoglobinuria'	46
#34	<u>#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33</u>	<u>48</u>
#35	#22 AND #34	5

Tabela 48. Strategia wyszukiwania dla użyteczności stanów zdrowia dla Ekulizumabu w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii w bazie Centre for Reviews and Dissemination – data odcięcia: 18.08.2015.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH DESCRIPTOR Quality of Life	2 271
#2	(quality of life)	8 047
#3	((hql or hrql or hrqol))	188
#4	MeSH DESCRIPTOR Quality-Adjusted Life Years	3 370
#5	(quality of life index)	27
#6	(quality adjusted life year*)	5 077
#7	((qaly* or qald* or qale*))	3 253
#8	((hui or "hui 2" or hui2 or "hui 3" or hui3))	161
#9	((time trade off OR time tradeoff OR tto))	374
#10	(health state*)	1 472
#11	MeSH DESCRIPTOR Value of Life	117
#12	((hye OR healthy year* equivalent*))	9

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#13	(standard gamble*)	204
#14	((euroqol or euroquol or eq5d or eq 5d))	782
#15	(visual analog* scale*)	836
#16	((SF-36 OR SF36 OR SF 36))	368
#17	((short form AND health survey))	133
#18	#19 OR #20	412
#19	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #21</u>	<u>11 915</u>
#20	MeSH DESCRIPTOR Hemoglobinuria, Paroxysmal EXPLODE ALL TREES	11
#21	(Hemoglobinuria, Paroxysmal)	0
#22	(Paroxysmal Hemoglobinuria)	0
#23	(Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria)	5
#24	(Hemoglobinuria, Paroxysmal Nocturnal)	0
#25	(Marchiafava-Micheli Syndrome)	0
#26	(Marchiafava Micheli Syndrome)	0
#27	(Syndrome, Marchiafava-Micheli)	0
#28	(Paroxysmal Hemoglobinuria, Nocturnal)	0
#29	(Hemoglobinuria, Nocturnal Paroxysmal)	0
#30	(Nocturnal Paroxysmal Hemoglobinuria)	0
#31	<u>#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33</u>	<u>12</u>
#32	#22 AND #34	5

Tabela 49. Strategia wyszukiwania dla użyteczności stanów zdrowia dla Eculizumabu w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii w bazie Cost-effectiveness Analysis Registry – data odcięcia: 18.08.2015.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów**
#1	Paroxysmal Hemoglobinuria	0
#2	Hemoglobinuria, Paroxysmal	0
#3	Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria	0
#4	Hemoglobinuria, Paroxysmal Nocturnal	0
#5	Marchiafava-Micheli Syndrome	0
#6	Marchiafava Micheli Syndrome	0
#7	Syndrome, Marchiafava-Micheli	0

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów**
#8	Paroxysmal Hemoglobinuria, Nocturnal	0
#9	Hemoglobinuria, Nocturnal Paroxysmal	0
#10	Nocturnal Paroxysmal Hemoglobinuria	0

10.4 Przegląd systematyczny badań użyteczności stanów zdrowia – spis badań włączonych i wykluczonych z analizy

Tabela 50. Badania dotyczące użyteczności stanów zdrowia włączone w przeglądzie systematycznym.

Nr	Oznaczenie	Referencja
1	Coyle 2014	Coyle D, Cheung MC, Evans GA. Opportunity cost of funding drugs for rare diseases: the cost-effectiveness of Ekulizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. <i>Med Decis Making</i> . 2014 Nov;34(8):1016-29.
2	PHARMAC 2013	Preliminary economic analysis on Ekulizumab for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. <i>Technology Assessment Report No. 209</i> . Pharmaceutical Management Agency. May 2013.

Tabela 51. Badania dotyczące użyteczności stanów zdrowia wykluczone z przeglądu systematycznego.

Nr	Referencja	Przyczyna odrzucenia
badania pierwotne		
1	Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J, Gaya A, Coyle L, de Castro C, Fu CL, Maciejewski JP, Bessler M, Kroon HA, Rother RP, Hillmen P. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor Ekulizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. <i>Blood</i> . 2008 Feb 15;111(4):1840-7.	oceny jakości życia wykonane za pomocą kwestionariusza FACIT-Fatigue i EORTC QLQ-C30
2	Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socié G, Muus P, Röth A, Szer J, Elebute MO, Nakamura R, Browne P, Risitano AM, Hill A, Schrezenmeier H, Fu CL, Maciejewski J, Rollins SA, Mojcik CF, Rother RP, Luzzatto L. The complement inhibitor Ekulizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. <i>N Engl J Med</i> . 2006 Sep 21;355(12):1233-43.	oceny jakości życia wykonane za pomocą kwestionariusza FACIT-Fatigue i EORTC QLQ-C30
3	Hillmen P, Hall C, Marsh JC, Elebute M, Bombara MP, Petro BE, Cullen MJ, Richards SJ, Rollins SA, Mojcik CF, Rother RP. Effect of Ekulizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. <i>N Engl J Med</i> . 2004 Feb 5;350(6):552-9.	oceny jakości życia wykonane za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30
4	Hill A, Hillmen P, Richards SJ, Elebute D, Marsh JC, Chan J, Mojcik CF,	oceny jakości życia

Nr	Referencja	Przyczyna odrzucenia
	Rother RP. Sustained response and long-term safety of Ekulizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. <i>Blood</i> . 2005 Oct 1;106(7):2559-65.	wykonane za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30
5	Kanakura Y, Ohyashiki K, Shichishima T, Okamoto S, Ando K, Ninomiya H, Kawaguchi T, Nakao S, Nakakuma H, Nishimura J, Kinoshita T, Bedrosian CL, Ozawa K, Omine M. Long-term efficacy and safety of Ekulizumab in Japanese patients with PNH: AEGIS trial. <i>Int J Hematol</i> . 2013 Oct;98(4):406-16.	oceny jakości życia wykonane za pomocą kwestionariusza FACIT-Fatigue i EORTC QLQ-C30
6	Kanakura Y, Ohyashiki K, Shichishima T, Okamoto S, Ando K, Ninomiya H, Kawaguchi T, Nakao S, Nakakuma H, Nishimura J, Kinoshita T, Bedrosian CL, Valentine ME, Khursigara G, Ozawa K, Omine M. Safety and efficacy of the terminal complement inhibitor Ekulizumab in Japanese patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: the AEGIS clinical trial. <i>Int J Hematol</i> . 2011 Jan;93(1):36-46.	oceny jakości życia wykonane za pomocą kwestionariusza FACIT-Fatigue i EORTC QLQ-C30
7	Muñoz-Linares C, Ojeda E, Forés R, Pastrana M, Cabero M, Morillo D, Bautista G, Baños I, Monteserín C, Bravo P, Jaro E, Cedena T, Steegmann JL, Villegas A, Cabrera JR. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a single Spanish center's experience over the last 40 yr. <i>Eur J Haematol</i> . 2014 Oct;93(4):309-19.	brak wyników liczbowych dla jakości życia
8	Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP, Brodsky RA, Bessler M, Kanakura Y, Rosse W, Khursigara G, Bedrosian C, Hillmen P. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. <i>Haematologica</i> . 2014 May;99(5):922-9.	oceny jakości życia wykonane za pomocą kwestionariusza FACIT-Fatigue i EORTC QLQ-C30
9	Raiola AM, Van Lint MT, Lamparelli T, Gualandi F, Benvenuto F, Figari O, Mordini N, Berisso G, Bregante S, Frassoni F, Bacigalupo A. Bone marrow transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. <i>Haematologica</i> . 2000 Jan;85(1):59-62.	brak odpowiednich danych liczbowych dla jakości życia
10	Reiss UM, Schwartz J, Sakamoto KM, Puthenveetil G, Ogawa M, Bedrosian CL, Ware RE. Efficacy and safety of Ekulizumab in children and adolescents with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. <i>Pediatr Blood Cancer</i> . 2014 Sep;61(9):1544-50.	brak wyników liczbowych dla jakości życia
11	Weitz I, Meyers G, Lamy T, Cahn JY, Uranga MT, García Vela JA, Sanz MA, Severino B, Kelly RJ, Hillmen P, Hill A. Cross-sectional validation study of patient-reported outcomes in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. <i>Intern Med J</i> . 2013 Mar;43(3):298-307.	ocena kwestionariusza FACIT-Fatigue i EORTC QLQ-C30, brak wyników liczbowych dla jakości życia
12	Najean Y, Haguenaer O. Long-term (5 to 20 years) Evolution of nongrafted aplastic anemias. The Cooperative Group for the Study of Aplastic and Refractory Anemias. <i>Blood</i> . 1990 Dec 1;76(11):2222-8.	brak wyników liczbowych dotyczących jakości życia

Nr	Referencja	Przyczyna odrzucenia
przeglądy, analizy ekonomiczne, raporty HTA		
13	McKeage K. Ekulizumab: a review of its use in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. <i>Drugs</i> . 2011 Dec 3;71(17):2327-45.	wyniki kwestionariusza FACIT-Fatigue i EORTC QLQ-C30 nie spełniają wymagań przeglądu systematycznego (brak danych o liczbie niezależnych badaczy prowadzących wyszukiwania abstraktów, 1 autor publikacji)
14	Kanters TA, de Sonnevile-Koedoot C, Redekop WK, Hakkaart L. Systematic review of available evidence on 11 high-priced inpatient orphan drugs. <i>Orphanet J Rare Dis</i> . 2013 Aug 16;8:124.	brak danych liczbowych dotyczących użyteczności/jakości życia
15	Marquis, P., M. Caron, et al. The Role of Health-Related Quality of Life Data in the Drug Approval Processes in the Us and Europe: A Review of Guidance Documents and Authorizations of Medicinal Products from 2006 to 2010. <i>Pharmaceutical Medicine</i> 2011;25(3):147-60.	brak danych liczbowych dotyczących użyteczności/jakości życia
16	Martí-Carvajal AJ, Anand V, Cardona AF, Solà I. Ekulizumab for treating patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2014 Oct 30;10:CD010340.	wyniki przedstawiono w formie wyników kwestionariusza FACIT-Fatigue i EORTC QLQ-C30
17	Connock M, Wang D, Fry-Smith A, Moore D. Prevalence and prognosis of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and the clinical and cost-effectiveness of Ekulizumab. Birmingham: University of Birmingham, Department of Public Health and Epidemiology. West Midlands Health Technology Assessment Collaboration Report; 69. 2008.	nie zastosowano wartości użyteczności
18	Sallerfors B, Franzén T, Jansson L, Kuric N, Olsson P, Sjögren P, Svanberg T, Widgren B, Sjövall H. Ekulizumab treatment in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Gothenburg: The Regional Health Technology Assessment Centre (HTA-centrum). HTA-rapport 2012:43.	wyniki przedstawiono w postaci wyników kwestionariusza FACIT-Fatigue i EORTC QLQ-C30

10.5 Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarze
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	7	tak
	b) analizę wrażliwości,	7.1.1	tak
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku.	6.8.1	tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	6.7	tak
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	6.5.2	tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	6.5.1	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowana technologia,	-	choroba ultraradka
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowana technologia – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	-	choroba ultraradka
	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologia, jest równy wysokości progu,	-	choroba ultraradka
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	6.7	tak
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	6.7	tak
	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	-	załącznik

Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarze
3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	- nie dotyczy
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	- nie dotyczy
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 10 (a (i), pkt. 10 b-d oraz pkt. 14, zawierają następujące warianty:	
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	- nie dotyczy
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	7 tak
6	W okolicznościach opisanych w Artykule 13 par. 3 Ustawy, ¹²⁶ czy analiza ekonomiczna zawiera?	
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia,	- nie dotyczy
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	- nie dotyczy
	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt.14a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 14b.	- nie dotyczy
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	7.1.1 tak
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	6.8.2 tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:	

Analiza ekonomiczna		Rozdział	Komentarze
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	6.9	tak
	uzasadnienie zakresów zmienności,	6.9	tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.	7.1.1	
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	7	tak
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.	6.5.2.4	wyniki podobne jak z perspektywy płatnika
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	7	tak
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu?	QUORUM: 6.8.1, 6.8.2, opis powodów wykluczenia: 10.2, 10.4	tak
	Ogólne adnotacje	-	-
13	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Piśmiennictwo, tekst raportu	tak

Tabele

Tabela 1. Kontekst analizy zgodnie z PICO.....	12
Tabela 2. Odsetki zapadalności objawów klinicznych w hemolitycznej PNH.....	16
Tabela 3. Odsetki zgonów dla różnych grup pacjentów z PNH - 5 i 10 lat od rozpoznania.....	17
Tabela 4. Rozkład zakrzepicy według lokalizacji anatomicznej u pacjentów z PNH przed leczeniem Ekulizumabem.....	32
Tabela 5. Zdarzenia nerkowe.....	33
Tabela 6. Roczne prawdopodobieństwo zgonu dla ogólnej populacji polskiej (podstawowe ryzyko zgonu).	37
Tabela 7. Roczne prawdopodobieństwo zgonu z powodu zakrzepicy (przejścia dla stanu 3. PNH i pierwsza zakrzepica do stanu 7. Zgon i dla stanu 4. PNH i kolejne wystąpienie zakrzepicy do stanu 7. Zgon.	38
Tabela 8. Roczne prawdopodobieństwo śmiertelności dla ESRD (przejścia ze stanu 5. „PNH i ESRD” do stanu 7. „Zgon”)......	38
Tabela 9. Czynniki korygujący ryzyko zgonu.....	39
Tabela 10. Prawdopodobieństwo przejść.....	40
Tabela 11. Podstawowa użyteczność stanów zdrowia.....	41
Tabela 12. Walidacja różnic między użytecznościami stanów zdrowia.	42
Tabela 13. Spadki użyteczności stanu zdrowia.....	43
Tabela 14. Oszacowanie spadków użyteczności stanu zdrowia wynikających z wystąpienia zakrzepicy.....	44
Tabela 15. Podsumowanie użyteczności stanów zdrowia.	47
Tabela 16. Ceny ekulizumabu.....	48
Tabela 17. Koszty i zużycie ekulizumabu.....	48
Tabela 18. Koszt kwalifikacji programu lekowego.....	49
Tabela 19. Koszt podania ekulizumabu.....	49
Tabela 20. Średni koszt monitorowania na podstawie programów lekowych w chorobach ultraradkich.	51
Tabela 21. Koszt monitorowania pacjentów leczonych ekulizumabem wykorzystany w modelu.....	51
Tabela 22. Koszty ekulizumabu wykorzystane w modelu.	52
Tabela 23. Koszt roczny monitorowania leczenia BSC.....	53
Tabela 24. Koszt przetoczeń.....	54
Tabela 25. Koszt podania przetoczeń dla chorych leczonych BSC.....	55
Tabela 26. Koszt szczepień przeciwko <i>Neisseria meningitidis</i>	56
Tabela 27. Koszt przetoczeń koncentratu czerwonych krwinek wśród pacjentów z PNH.	58
Tabela 28. Koszt zdarzeń zakrzepowo-zatorowych wśród pacjentów z PNH.....	59
Tabela 29. Koszt stanu PNH i ESRD w modelu (zł).	60

Tabela 30. Podsumowanie kosztów stanów (koszty roczne, z wyłączeniem kosztów ekulizumabu).	60
Tabela 31. Założenia.....	62
Tabela 32. Podsumowanie głównych prawdopodobieństw przejścia łącznie ze skorygowanym ryzykiem względnym zgonu.	63
Tabela 33. Wartości użyteczności wykorzystane w pracy Coyle 2014.	74
Tabela 34. Ograniczenia parametrów wykorzystane w deterministycznej analizie wrażliwości.	76
Tabela 35. Dyskontowane efekty całkowite.	78
Tabela 36. Dyskontowane i niedyskontowane koszty inkrementalne i całkowite.	78
Tabela 37. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości i scenariusza.	80
Tabela 38. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla Ekulizumabu w bazie MEDLINE (PubMed) – data odcięcia 18.08.2015.	86
Tabela 39. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla Ekulizumabu w bazie EMBASE – data odcięcia: 18.08.2015.	87
Tabela 40. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla Ekulizumabu w Cochrane Library – data odcięcia: 18.08.2015.....	87
Tabela 41. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla Ekulizumabu w Centre for Reviews and Dissemination – data odcięcia: 18.08.2015.	88
Tabela 42. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla Ekulizumabu w Cost-effectiveness Analysis Registry – data odcięcia: 18.08.2015.	88
Tabela 43. Analizy ekonomiczne włączone w przeglądzie systematycznym.	89
Tabela 44. Analizy ekonomiczne wykluczone podczas przeglądu systematycznego.	89
Tabela 45. Strategia wyszukiwania dla użyteczności stanów zdrowia dla Ekulizumabu w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii w bazie MEDLINE (PubMed) – data odcięcia: 18.08.2015.....	91
Tabela 46. Strategia wyszukiwania dla użyteczności stanów zdrowia dla Ekulizumabu w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii w bazie EMBASE – data odcięcia: 18.08.2015.	93
Tabela 47. Strategia wyszukiwania dla użyteczności stanów zdrowia dla Ekulizumabu w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii w bazie Cochrane Library – data odcięcia: 18.08.2015.....	94
Tabela 48. Strategia wyszukiwania dla użyteczności stanów zdrowia dla Ekulizumabu w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii w bazie Centre for Reviews and Dissemination – data odcięcia: 18.08.2015.....	95
Tabela 49. Strategia wyszukiwania dla użyteczności stanów zdrowia dla Ekulizumabu w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii w bazie Cost-effectiveness Analysis Registry – data odcięcia: 18.08.2015.	96
Tabela 50. Badania dotyczące użyteczności stanów zdrowia włączone w przeglądzie systematycznym.....	97
Tabela 51. Badania dotyczące użyteczności stanów zdrowia wykluczone z przeglądu systematycznego.	97

Ryciny

Rycina 1. Struktura modelu 7 stanów.	29
Rycina 2. Przeżycie chorych na podstawie badań klinicznych i symulowane krzywe na podstawie modelu Cole 2014.	46
Rycina 3. Schemat przedstawiający publikacje włączone w przeglądzie systematycznym analiz ekonomicznych ekulizumabu (zgodnie z QUOROM ¹⁰¹ /PRISMA ¹⁰²).	65
Rycina 4. Schemat publikacji włączonych w przeglądzie systematycznym użyteczności stanów zdrowia w napadowej nocnej hemoglobinurii (zgodnie z QUOROM ¹⁰¹ /PRISMA ¹⁰²).	72

Piśmiennictwo

- ¹ Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2013 Jun 20;121(25):4985-96; quiz 5105.
- ² Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *JAMA*. 2005 Apr 6;293(13):1653-62. Review.
- ³ Weitz IC. Thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Semin Thromb Hemost*. 2011 Apr;37(3):315-21.
- ⁴ Brodsky RA, Mukhina GL, Li S, Nelson KL, Chiurazzi PL, Buckley JT, Borowitz MJ. Improved detection and characterization of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria using fluorescent aerolysin. *Am J Clin Pathol*. 2000 Sep;114(3):459-66.
- ⁵ Bessler M, Hiken J. The pathophysiology of disease in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008:104-10.
- ⁶ Figueroa JE, Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies. *Clin Microbiol Rev*. 1991 Jul;4(3):359-95.
- ⁷ Heitlinger E. Learnings from over 25 years of PNH experience: the era of targeted complement inhibition. *Blood Rev*. 2013 Dec;27 Suppl 1:S1-6.
- ⁸ Varela JC, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the age of therapeutic complement inhibition. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013 Nov;9(11):1113-24.
- ⁹ Nishimura J, Kanakura Y, Ware RE, Shichishima T, Nakakuma H, Ninomiya H, Decastro CM, Hall S, Kanamaru A, Sullivan KM, Mizoguchi H, Omine M, Kinoshita T, Rosse WF. Clinical course and flow cytometric analysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United States and Japan. *Medicine (Baltimore)*. 2004 May;83(3):193-207.
- ¹⁰ Kim JS, Jang JH, Lee JW, Yoon SS, Lee JH, Kim YK, et al. Renal Impairment Is A Risk Factor For Early Mortality In Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. In: *Posters of the 16th Congress of the European Hematology Association; June 9-12, 2011; London, United Kingdom*. Abstract 0271.
- ¹¹ Lee J, Jang J, Kim J, Yoon SS, Lee JH, Kim YK, et al. Clinical signs and symptoms associated with increased risk for thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from a Korean Registry. *Int J Hematol* 2013 Jun;97(6):749-57.
- ¹² Schrezenmeier H, Muus P, Soci G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the international paroxysmal nocturnal hemoglobinuria registry. *Haematologica* 2014 Jan 31.
- ¹³ Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *J A M A* 2005 Apr 6;293(13):1653-62.

- ¹⁴ Hill A, Rother RP, Wang X, Morris SM, Quinn-Senger K, Richards SJ, et al. Effect of Ekulizumab on haemolysis-associated nitric oxide depletion, dyspnoea, and measures of pulmonary hypertension in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 2010 May 1;149(3):414-25.
- ¹⁵ Hillmen P, Muus P, Duhrsen U, Risitano AM, Schubert J, Luzzatto L, et al. Effect of the complement inhibitor Ekulizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2007 Dec 1;110(12):4123-8.
- ¹⁶ Hillmen P, Elebute M, Kelly R, Urbano-Ispizua A, Rother R, Khursigara G, et al. Long-Term Effect of the Complement Inhibitor Ekulizumab on Kidney Function in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Am J Hematol* 2010 Aug 1;85(8):553-9.
- ¹⁷ Socie G, Muus P, Schrezenmeier H, Höchsmann B, Maciejewski JP, Weitz IC, Hill A, Bessler M and Risitano AM. Terminal Complement Inhibitor Ekulizumab Improves Complement-Mediated Platelet Consumption and Thrombocytopenia in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). *Blood* 2009;114:Abstract 4030.
- ¹⁸ Weitz I, Meyers G, Lamy T, Cahn JY, Uranga MT, Garcia Vela JA, et al. Cross-sectional validation study of patient-reported outcomes in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Intern Med J* 2013 Mar 1;43(3):298-307.
- ¹⁹ de Latour RP, Mary JY, Salanoubat C, Terriou L, Etienne G, Mohty M, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. *Blood* 2008 Oct 15;112(8):3099-106.
- ²⁰ Hill A, Reid SA, Rother RP, Gladwin MT, Collinson PO, Gaze DC, et al. High Definition Contrast-Enhanced MR Imaging in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Suggests a High Frequency of Subclinical Thrombosis. *Blood* 2006;108.
- ²¹ Hillmen P, Hall C, Marsh JC, Elebute M, Bombara MP, Petro BE, et al. Effect of Ekulizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2004 Feb 5;350(6):552-9.
- ²² Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socie G, Muus P, et al. The complement inhibitor Ekulizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2006 Sep 21;355(12):1233-43.
- ²³ Meyers G, Weitz I, Lamy T, Cahn JY, Kroon HA, Severino B, et al. Disease-Related Symptoms Reported across a Broad Population of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *ASH Annual Meeting Abstracts* 1007;110(11):3683.
- ²⁴ Kim JS, Lee JW, Yoon SS, Lee JH, Jo DY, Jang JH, Kim YK, Chung J, Sohn SK. Association Between Elevated Hemolysis at Diagnosis and Early Mortality and Risk of Thrombosis In Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Patients with Cytopenia. *Blood* 2010;116:Abstract 4241.
- ²⁵ Lee JW, Jang JH, Kim JS, Lee JH, Jo DY, Kim YK, Chung J, Kim JA, Lee JH, Choi CW, Park Y and Park JS. Clinical Signs and Symptoms In Non-Transfused Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria From a Korean Prospective PNH Registry. *American Society of Hematology* 2012;abstract 3720. <https://ash.confex.com/ash/2013/webprogram/Paper61567.html> [04.02.2015]

- ²⁶ Lee JW, Jang JH, Kim JS, Yoon SS, Lee JH, Kim YK, Jo DY, Chung J and Sohn SK. Uncontrolled Complement Activation and the Resulting Chronic Hemolysis As Measured by LDH Serum Level At Diagnosis As Predictor of Thrombotic Complications and Mortality in a Large Cohort of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). *Blood* 2011;118:Abstract 3166.
- ²⁷ Lee JW, Jang JH, Kim JS, Yoon SS, Lee JH, Kim YK, Jo DY, Chung J and Sohn SK. Risk of Thromboembolism in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Presenting with Both Clinical Symptoms and Elevated Hemolysis. *Blood* 2012 120: Abstract 1273.
- ²⁸ Fowkes FJ, Price JF, Fowkes FG. Incidence of diagnosed deep vein thrombosis in the general population: systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003 Jan;25(1):1-5.
- ²⁹ Hill A, Richards SJ, Hillmen P. Recent developments in the understanding and management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 2007 May;137(3):181-92.
- ³⁰ Kanakura Y, Ohyashiki K, Shichishima T, Okamoto S, Ando K, Ninomiya H, et al. Safety and efficacy of the terminal complement inhibitor Ekulizumab in Japanese patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: the AEGIS clinical trial. *Int J Hematol* 2011 Jan 12;93(1):36-46.
- ³¹ Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, Shizukuda Y, Plehn JF, Minter K, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2004 Feb 26;350(9):886-95.
- ³² Hill A, X Wang, RJ Sapsford, RP Rother, AL Farrell, PG Dip, et al. Nitric Oxide Consumption and Pulmonary Hypertension in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Blood* 2005.
- ³³ Hernández-Reyes J, González-Ramírez MP, Martagón-Herrera NÁ, Rosales-Durón AD, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in México: a 30-year, single institution experience. *Rev Invest Clin.* 2014 Jan-Feb;66(1):12-6.
- ³⁴ Hill A, Sapsford RJ, Scally A, Kelly R, Richards SJ, Khurisgara G, et al. Under-recognized complications in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: raised pulmonary pressure and reduced right ventricular function. *British Journal of Haematology* 2012.
- ³⁵ Weitz IC, Ghods M, Rochanda L, Prazavi P, Zwicker J, Furie B, et al. Ekulizumab Therapy Results in Rapid and Sustained Decreases in Markers of Thrombin Generation and Inflammation in Patients with PNH. *Blood* 2008;112(11).
- ³⁶ Helley D, de Latour RP, Porcher R, Arrais C, Fauroux I, Matheron J, et al. Ekulizumab inhibits clot generation and endothelial dysfunction in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Haematologica* 2010 Apr 1;95(4):574-81.
- ³⁷ Muus P, Risitano A, Castro-Malaspina H, Jones C, Fuller S, Socie G. Clinical impact of unregulated terminal complement activity in never-transfused patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2009;114(22).
- ³⁸ Hill A, Kelly RJ, Kulasekararaj AG, Gandhi SA, Mitchell LD, Elebute M, et al. Ekulizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): A Report of All 153 Patients Treated in the UK. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2012 Nov 16;120(21):3472.

- ³⁹ Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005 Jun;67(6):2089-100.
- ⁴⁰ Ishani A, Grandits GA, Grimm RH, Svendsen KH, Collins AJ, Prineas RJ, et al. Association of single measurements of dipstick proteinuria, estimated glomerular filtration rate, and hematocrit with 25-year incidence of end-stage renal disease in the multiple risk factor intervention trial. *J Am Soc Nephrol* 2006 May;17(5):1444-52.
- ⁴¹ Hemmelgarn BR MBL. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2010 Feb 3;303(5):423-9.
- ⁴² Suzukawa K, Ninomiya H, Mitsuhashi S, Anno I, Nagasawa T, Abe T. Demonstration of the deposition of hemosiderin in the kidneys of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria by magnetic resonance imaging. *Intern Med* 1993 Sep;32(9):686-90.
- ⁴³ Clark DA, Butler SA, Braren V, Hartmann RC, Jenkins DE, Jr. The kidneys in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 1981 Jan;57(1):83-9.
- ⁴⁴ Nath KA, Vercellotti GM, Grande JP, Miyoshi H, Paya CV, Manivel JC, et al. Heme protein-induced chronic renal inflammation: suppressive effect of induced heme oxygenase-1. *Kidney Int* 2001 Jan;59(1):106-17.
- ⁴⁵ May ME, May EE, Parmley RT, Spicer SS, Buse MG. Renal impairment in experimental hemochromatosis in rats. *Horm Metab Res* 1983 Apr;15(4):194-6.
- ⁴⁶ Zachee P, Henckens M, Van DB, Boogaerts MA, Rigauts H, Verberckmoes RK. Chronic renal failure due to renal hemosiderosis in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Clin Nephrol* 1993 Jan;39(1):28-31.
- ⁴⁷ Mathieu D, Rahmouni A, Villeneuve P, Anglade MC, Rochant H, Vasile N. Impact of magnetic resonance imaging on the diagnosis of abdominal complications of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 1995 Jun 1;85(11):3283-8.
- ⁴⁸ Rimola J, Martin J, Puig J, Darnell A, Massuet A. The kidney in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: MRI findings. *Br J Radiol* 2004 Nov;77(923):953-6.
- ⁴⁹ Hakim F, Childs R, Balow J, Cowan K, Zujewski J, Gress R. Development of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria after chemotherapy. *Blood* 1996 Dec 15;88(12):4725-6.
- ⁵⁰ Machado RF, Anthi A, Steinberg MH, Bonds D, Sachdev V, Kato GJ, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and risk of death in sickle cell disease. *JAMA* 2006 Jul 19;296(3):310-8.
- ⁵¹ Lee JW, Jang JH, Lee JH, Yoon SS, Kim JS, Kim YK, Jo DY, Sohn SK, Chung J. Clinical symptoms of hemolysis are predictive of disease burden and mortality in asian patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Haematologica* 2010;95(s2):abstract 0506.
- ⁵² Lee JW, Jang JH, Lee JH, Yoon SS, Kim JS, Kim YK, Jo DY, Sohn SK, Chung J. High prevalence and mortality associated with thromboembolism in asian patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Haematologica* 2010;95(s2):abstract 0505.

- ⁵³ Muus P, Szer J, Schrezenmeier H, Brodsky RA, Bessler M, Socie G, et al. Evaluation of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Disease Burden: The Patient's Perspective. A Report From the International PNH Registry. *ASH* 2010;116(21):1525.
- ⁵⁴ Adams T, Fleischer D, Marino G, Rusnock E, Li L. Gastrointestinal involvement in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: first report of electron microscopic findings. *Dig Dis Sci* 2002 Jan;47(1):58-64.
- ⁵⁵ Blum SF, Gardner FH. Intestinal infarction in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 1966;274:1137-8.
- ⁵⁶ Doukas MA, DiLorenzo PE, Mohler DN. Intestinal infarction caused by paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol* 1984 Jan;16(1):75-81.
- ⁵⁷ Block T, Nilsson TK, Bjorck M, Acosta S. Diagnostic accuracy of plasma biomarkers for intestinal ischaemia. *Scand J Clin Lab Invest* 2008;68(3):242-8.
- ⁵⁸ Tejada J, Hernandez-Echebarria L, Sandoval V, Mostaza JL. [Cerebral ischemia as first manifestation of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria]. *Neurologia* 2007 Sep;22(7):471-4.
- ⁵⁹ Dolezel Z, Dostalkova D, Blatny J, Starha J, Gerykova H. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in a girl with hemolysis and "hematuria". *Pediatr Nephrol* 2004 Oct;19(10):1177-9.
- ⁶⁰ Vellenga E, Mulder NH, Gips CH, Krom RA. Vascular problems in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. A report of two cases. *Blut* 1982 Oct;45(4):261-5.
- ⁶¹ Forman K, Sokol RJ, Hewitt S, Stamps BK. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. A clinicopathological study of 26 cases. *Acta Haematol* 1984;71(4):217-26.
- ⁶² Kanakura Y, Ohyashiki K, Shichishima T, Okamoto S, Ando K, Ninomiya H, et al. Fatigue and impaired quality of life in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is associated with hemolysis, but not with anemia. *Haematologica* 2010 Jun;95(S2):430.
- ⁶³ Hill A, Muus P, Duhrsen U, Socie G, Risitano A, De Paz R, et al. Improvement in fatigue with Ekulizumab treatment of patients with PNH occurs independent of changes in anemia. *Haematologica* 93[S1], 358. 1-7-2008.
- ⁶⁴ Weitz IC. Thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Semin Thromb Hemost* 2011 Apr;37(3):315-21.
- ⁶⁵ Bossola M, Luciani G, Tazza L. Fatigue and its correlates in chronic hemodialysis patients. *Blood Purif* 2009;28(3):245-52.
- ⁶⁶ Rohleder N, Aringer M, Boentert M. Role of interleukin-6 in stress, sleep, and fatigue. *Ann N Y Acad Sci* 2012 Jul 1;1261:88-96.
- ⁶⁷ Agency for Health Technology Assessment. Guidelines for conducting Health Technology Assessment (HTA). Version 2.1. Warsaw, April 2009.
http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2009/Guidelines_HTA_eng_MS_2906_2009.pdf [04.02.2015]
- ⁶⁸ Regulation of the Minister of Health od 2 April 2012 on the minimum requirements to be satisfied by the analyses accounted for in the applications for reimbursement.

http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2012/Regulation_MoH_minimum_requirements_03042012_eng.pdf [21.04.2015]

⁶⁹ Drummond MF, Wilson DA, Kanavos P, Ubel P, Rovira J. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. *Int J Technol Assess Health Care*. 2007;23(1):36–42.

⁷⁰ NICE. Interim Process and Methods of the Highly Specialised Technologies Programme [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence; 2013. Available from: <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-highly-specialised-technologies-guidance/Highly-Specialised-Technologies-Interim-methods-and-process-statements.pdf>

⁷¹ Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2013 Jun 20;121(25):4985-96.

⁷² Hillmen P, Muus P, Röth A, Elebute MO, Risitano AM, Schrezenmeier H, et al. Long-term safety and efficacy of sustained Ekulizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *British Journal of Haematology* 2013 Apr 25;162(1):62-73.

⁷³ Central Statistical Office. Life expectancy in 2013. <http://stat.gov.pl>. [04.02.2015]

⁷⁴ Canhão P, Ferro JM, Lindgren AG, Bousser MG, Stam J, Barinagarrementeria F; ISCVT Investigators. Causes and predictors of death in cerebral venous thrombosis. *Stroke*. 2005 Aug;36(8):1720-5.

⁷⁵ Perone N, Bounameaux H, Perrier A. Comparison of four strategies for diagnosing deep vein thrombosis: a cost-effectiveness analysis. *Am J Med*. 2001 Jan;110(1):33-40.

⁷⁶ Condat B, Pessione F, Hillaire S, Denninger MH, Guillin MC, Poliquin M, Hadengue A, Erlinger S, Valla D. Current outcome of portal vein thrombosis in adults: risk and benefit of anticoagulant therapy. *Gastroenterology*. 2001 Feb;120(2):490-7.

⁷⁷ Brunaud L, Antunes L, Collinet-Adler S, Marchal F, Ayav A, Bresler L, Boissel P. Acute mesenteric venous thrombosis: case for nonoperative management. *J Vasc Surg*. 2001 Oct;34(4):673-9.

⁷⁸ Nauta ST, Deckers JW, Akkerhuis M, Lenzen M, Simoons ML, van Domburg RT. Changes in clinical profile, treatment, and mortality in patients hospitalised for acute myocardial infarction between 1985 and 2008. *PLoS One*. 2011;6(11):e26917.

⁷⁹ Jeffrey AA, Warren PM, Flenley DC. Acute hypercapnic respiratory failure in patients with chronic obstructive lung disease: risk factors and use of guidelines for management. *Thorax*. 1992 Jan;47(1):34-40.

⁸⁰ Muñoz-Linares C, Ojeda E, Forés R, Pastrana M, Cabero M, Morillo D, Bautista G, Baños I, Monteserín C, Bravo P, Jaro E, Cedena T, Steegmann JL, Villegas A, Cabrera JR. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a single Spanish center's experience over the last 40 yr. *Eur J Haematol*. 2014 Oct;93(4):309-19.

- ⁸¹ McKenzie L and Van Der Pol M. Mapping the EORTC QLQ C-30 onto the EQ-5D Instrument: The Potential to Estimate QALYs without Generic Preference Data. *Value in Health* 2009; 12(1):167-71.
- ⁸² Arnesen T, Trommald M. Roughly right or precisely wrong? Systematic review of quality-of-life weights elicited with the time trade-off method. *J Health Serv Res Policy*. 2004;9:43-50.
- ⁸³ Mcfarlane PA, Bayoumi AM, Pierratos A and Redelmeier DA. The quality of life and cost utility of home nocturnal and conventional in-center hemodialysis, *Kidney International*. (2003) 64:1004-1011.
- ⁸⁴ Brown GC, Brown MM, Sharma S et al., Quality of life associated with diabetes mellitus in an adult population. *J Diabetes complications* 2000;14:18-24.
- ⁸⁵ Adarkwah CC, Gandjour A, Akkerman M, Evers SM. Cost-effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors for prevention of diabetic nephropathy in The Netherlands – A Markov model. *Plos ONE* 2011;10:1-10.
- ⁸⁶ Preliminary economic analysis on Ekulizumab for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Technology Assessment Report No. 209. Pharmaceutical Management Agency. May 2013.
- ⁸⁷ Coyle D, Cheung MC, Evans GA. Opportunity cost of funding drugs for rare diseases: the cost-effectiveness of Ekulizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Med Decis Making*. 2014 Nov;34(8):1016-29.
- ⁸⁸ Johnson SJ, Davis MR, Wang ST. Importance of transparency in assessing the feasibility of modeling rare disease. *Med Decis Making*. 2015 Feb;35(2):143-4
- ⁸⁹ Hillmen P, Muus P, Roth A, et al. Long-term safety and Efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*. 2013;162(1):62-73.
- ⁹⁰ Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood*. 2011;117(25):6786-92.
- ⁹¹ Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 1995;333(19):1253-9.
- ⁹² Soliris®. Summary of Product Characteristics.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000791/WC500054208.pdf [04.02.2015]
- ⁹³ Ordinance No. 14/2015/DGL of President of the National Health Fund on 11 March 2015.
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=6469> [24.04.2015]
- ⁹⁴ Information about NHF's agreements with provincial departments.
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483> [24.04.2015]

- ⁹⁵ Ordinance No. 79/2014/DSOZ of President of the National Health Fund on 5 December 2014. <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=6414> [16.02.2015]
- ⁹⁶ Brodsky RA. Stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica*. 2010 Jun;95(6):855-6.
- ⁹⁷ Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2008 Feb 15;111(4):1840-7.
- ⁹⁸ Ordinance No. 81/2014/DSOZ of President of the National Health Fund on 5 December 2014 <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=6417> [24.04.2015]
- ⁹⁹ Grzeszczak W, Czupryniak L, Kolasa K, Sciborski C, Lomon ID, McEwan P. The cost-effectiveness of saxagliptin versus NPH insulin when used in combination with other oral antidiabetes agents in the treatment of type 2 diabetes mellitus in Poland. *Diabetes Technol Ther*. 2012 Jan;14(1):65-73.
- ¹⁰⁰ Central Statistical Office of Poland. Yearly price indices of consumer goods and services from 1950. <http://stat.gov.pl/en/topics/prices-trade/price-indices/price-indices-of-consumer-goods-and-services/yearly-price-indices-of-consumer-goods-and-services-from-1950/> [04.02.2015]
- ¹⁰¹ Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet* 1999;354:1896-900.
- ¹⁰² Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097.
- ¹⁰³ Szende A, Schaefer C, Goss TF, Heptinstall K, Knight R, Lubbert M. Valuation of transfusion-free living in MDS: results of health utility interviews with patients. *Health Qual Life Outcomes*. 2009;7:81.
- ¹⁰⁴ Delea TE, Sofrygin O, Thomas SK, Baladi JF, Phatak PD, Coates TD. Cost effectiveness of once-daily oral chelation therapy with deferasirox versus infusional deferoxamine in transfusion-dependent thalassaemia patients: US healthcare system perspective. *Pharmacoeconomics*. 2007;25:329-42.
- ¹⁰⁵ Hind D, Ward S, De Nigris E, Simpson E, Carroll C, Wyld L. Hormonal therapies for early breast cancer: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2007;11(26): iii-iv, ix-xi, 1-134.
- ¹⁰⁶ Gorodetskaya I, Zenios S, McCulloch CE, et al. Health-related quality of life and estimates of utility in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2005;68:2801-8.
- ¹⁰⁷ Gould MK, Dembitzer AD, Sanders GD, Garner AM. Low molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med*. 1999;130:789-99.

- ¹⁰⁸ Younis T, Rayson D, Skedgel C. The cost-utility of adjuvant chemotherapy using docetaxel and cyclophosphamide compared with doxorubicin and cyclophosphamide in breast cancer. *Curr Oncol*. 2011;18(6):e288-96.
- ¹⁰⁹ Statistics Canada. National Population Health Survey: 1994-95. Ottawa: Statistics Canada; 1995.
- ¹¹⁰ Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 1995 Nov 9;333(19):1253-8.
- ¹¹¹ Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL, Richards SJ, Cullen M, et al. Long-term treatment with Ekulizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood* 2011 Jun 23;117(25):6786-92.
- ¹¹² Szende A, Schaefer C, Goss TF, Heptinstall K, Knight R, Lubbert M. Valuation of transfusion-free living in MDS: results of health utility interviews with patients. *Health Qual Life Outcomes*. 2009;7:81.
- ¹¹³ Informacja w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=909> [stan na 05.08.2015 r.].
- ¹¹⁴ Drummond MF, Wilson DA, Kanavos P, Ubel P, Rovira J. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. *Int J Technol Assess Health Care*. 2007;23(1):36-42.
- ¹¹⁵ Parker C, Omine M, Richards S, Nishimura J, Bessler M, Ware R, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2005 Dec 1;106(12):3699-709.
- ¹¹⁶ Nishimura J, Kanakura Y, Ware RE, Shichishima T, Nakakuma H, Ninomiya H, Decastro CM, Hall S, Kanamaru A, Sullivan KM, Mizoguchi H, Omine M, Kinoshita T, Rosse WF. Clinical course and flow cytometric analysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United States and Japan. *Medicine (Baltimore)*. 2004 May;83(3):193-207.
- ¹¹⁷ Socie G, Mary JY, de GA, Rio B, Leporrier M, Rose C, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. *French Society of Haematology. Lancet* 1996 Aug 31;348(9027):573-7.
- ¹¹⁸ Kim JS, Jang JH, Lee JW, Yoon SS, Lee JH, Kim YK, et al. Renal Impairment Is A Risk Factor For Early Mortality In Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. In: Posters of the 16th Congress of the European Hematology Association; June 9-12, 2011; London, United Kingdom. Abstract 0271.
- ¹¹⁹ Lee J, Jang J, Kim J, Yoon SS, Lee JH, Kim YK, et al. Clinical signs and symptoms associated with increased risk for thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from a Korean Registry. *Int J Hematol* 2013 Jun;97(6):749-57.
- ¹²⁰ National Health Fund. Finansowanie szczególnie wysokich kosztów leczenia pacjentów w 2011 r. http://www.nfz.gov.pl/new/art/4907/koszty_leczenia_pacjentow_pow_100_tys.pdf [25.02.2015]

¹²¹ Regulation (EC) No. 141/2000 of The European Parliament and of The Council of 16 December 1999.

http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2000_141/reg_2000_141_en.pdf
[25.02.2105]

¹²² Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Guideline. 2012.

¹²³ Australian Government. Department of Health and Ageing. Guidelines for the treatment of Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria (PNH) through the Life Saving Drugs Program. 2010 Dec. http://www.hematology.fi/system/files/private/LSDP%20PNH_Guidelines.pdf
[24.02.2015]

¹²⁴ All Wales Medicines Strategy Group Final Appraisal Report Ekulizumab (Soliris®) – Advice No: 0509 – April 2009. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/117>
[02.02.2015].

¹²⁵ Recommendation of Transparency Committee.

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-5024_soliris_.pdf
[02.02.2015]

¹²⁶ The Act of May 12th, 2011 on the reimbursement of medicinal products, special purpose dietary supplements and medical devices.