

**Ekulizumab (Soliris®)
w leczeniu atypowego zespołu
hemolityczno-mocznicowego (aHUS)**

Analiza kosztów-konsekwencji

Warszawa

Październik 2015

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Alexion Services Europe SPRL

Square De Meeûs 23

Brussels 100

Belgium

Phone: + 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 atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS).
Analiza kosztów-konsekwencji. Październik 2015.

Spis treści

Spis treści	4
Streszczenie	6
Słowa kluczowe	8
Skróty i akronimy	9
1. Cel analizy	11
2. Uzasadnienie raportu	12
3. Strategia analityczna – ogólne informacje o sposobie modelowania i modelu	16
4. Perspektywa	16
5. Metody oceny ekonomicznej	16
6. Model	18
6.1 Opis modelu	18
6.2 Struktura modelu	18
6.3 Populacja	20
6.4 Horyzont czasowy	20
6.5 Parametry	20
6.5.1 Wyniki w zakresie parametrów klinicznych	37
6.5.2 Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami	38
6.5.3 Pierwotny rozkład pacjentów pomiędzy stanami	39
6.5.4 Użyteczność stanów zdrowia	39
6.5.5 Parametry kosztowe	42
6.5.5.1 Koszt ekulizumabu	43
6.5.5.2 Koszt stanów zdrowia	49
6.5.5.3 Koszt BSC	62
6.6 Dyskontowanie	63
6.7 Podsumowanie założeń modelu	63
6.8 Walidacja modelu	64
6.9 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych – wyniki	66
6.10 Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia – wyniki	70
6.11 Jednoczynnikowa analiza wrażliwości	72

6.12	Probabilistyczna analiza wrażliwości	73
7.	Wyniki analizy	76
7.1	Perspektywa płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia)	76
7.1.1	Wyniki analizy podstawowej	76
7.1.2	Jednoczynnikowa analiza wrażliwości	78
7.1.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	80
7.2	Perspektywa wspólna (pacjenta i NFZ)	80
7.2.1	Wyniki analizy podstawowej	80
7.2.2	Jednoczynnikowa analiza wrażliwości	82
7.2.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	84
8.	Podsumowanie i wnioski	85
9.	Aneksy	88
9.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych – metodologia	88
9.2	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych – wykaz badań włączonych i wykluczonych z przeglądu	89
9.3	Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia – metodologia	90
9.4	Wyceny punktów rozliczeniowych ze wszystkich województw zgodnie z informatorem o umowach Narodowego Funduszu Zdrowia	92
Spis tabel.....		97
Spis rysunków.....		99
Piśmiennictwo		101

Streszczenie

Celem analizy jest ocena ekonomiczna (analiza kosztów i konsekwencji) finansowania ekulizumabu w ramach nowo utworzonego programu lekowego w populacji chorych z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowego (aHUS).

Obecnie nie istnieje terapia aktywna, która mogłaby stanowić komparator w leczeniu aHUS. Wcześniejsze terapie aHUS ograniczały się głównie do leczenia podtrzymującego, w tym wlewu i/lub wymiany osocza, dializy lub przeszczepu nerki. W związku z brakiem odpowiedniego komparatora w analizie kosztów konsekwencji porównano ekulizumab z istniejącą praktyką lekarską (ang. *best supportive care, BSC*) w horyzoncie dożywotnym. W analizie założono, że u wszystkich pacjentów występuje aHUS początkowo manifestowany poprzez objawy mikroangiopatii zakrzepowej aktywowanej ścieżką dopełniacza (ang. *complement-mediated thrombotic microangiopathy, TMA*), co jest zgodne ze wskazaniem oraz praktyką kliniczną w Polsce.

Funkcjonowanie nerek jest poważnie i przewlekle upośledzone u pacjentów z aHUS. Obrazowanie progresji przez kolejne stadia przewlekłej choroby nerek (PChN, ang. *chronic kidney disease*) u pacjentów leczonych ekulizumabem oraz w grupie otrzymującej opiekę standardową oparto na modelowaniu statystycznym zmiany szacunkowego współczynnika przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated glomerular filtration rate, eGFR*) obserwowanego w badaniach klinicznych u pacjentów przed podaniem ekulizumabu.

Dane z rejestru mikroangiopatii zakrzepowej wykorzystano do zwalidowania zarówno części modelu opartej na stadiach przewlekłej choroby nerek jak i śmiertelności niezwiązanej z chorobą nerek u pacjentów poddanych terapii standardowej. W przypadku pacjentów otrzymujących ekulizumab, modelowanie oparto na danych z badań prospektywnych C08-002 i C08-003, opublikowanych w Legendre et al., 2013,¹ jak również na wstępnych danych z trwających danych prospektywnych C10-003 i C10-004.

Objawów mikroangiopatii zakrzepowej (TMA) niezwiązanych z funkcjonowaniem nerek nie modelowano jako oddzielnych stanów ze względu na brak danych, jednakże należy podkreślić, iż TMA może dotyczyć różnych organów. Ze względu na brak odpowiednich danych, w przypadku pacjentów przyjmujących opiekę standardową konsekwencje mikroangiopatii zakrzepowej zostały pominięte, za wyjątkiem ich bezpośredniego związku z użytecznością zdrowia i zwiększoną śmiertelnością niezwiązaną z funkcjonowaniem nerek.

W modelu nie uwzględniono żadnych konsekwencji zdrowotnych lub kosztowych wystąpienia zdarzeń niepożądanych, ze względu na dobry profil bezpieczeństwa ekulizumabu oraz brak danych pochodzących z badań klinicznych w przypadku opieki standardowej.

Bezpośrednie koszty zużycia zasobów związane są z kosztami stanu zdrowia pacjenta, leków oraz terapii. Wyniki obejmują zyskane lata życia (LYG), zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY) i koszty. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), uwzględniając stopy dyskontowania przyjęte przez AOTM/AOTMiT. Przeprowadzono jednoczynnikową i probabilistyczną analizę wrażliwości testując szereg parametrów.

Stosowanie ekulizumabu wiąże się ze wzrostem LYG o 28,47 i QALY o 13,98 w stosunku do leczenia standardowego (dyskontowanie na poziomie 3,5% w skali roku). Ta wyjątkowo duża korzyść z terapii obrazuje obecne obciążenie dla pacjentów związane z aHUS oraz niezwykle efekty leczenia osiągnięte dzięki zastosowaniu ekulizumabu.

Stosowanie ekulizumabu prowadzi do obniżenia kosztów leczenia późnych, poważnych etapów choroby nerek (PChN 3-4): w przypadku schyłkowej niewydolności nerek o 91-95%, przy PChN 5 o 78% oraz eliminuje koszty przeszczepu nerek (100% redukcja kosztów, wszystkie koszty dyskontowane przy stopie 5% w skali roku). Ekulizumab zwiększa całkowite koszty terapii ze względu na swoją cenę wynikającą ze statusu leku sierocego stosowanego w chorobie ultraradkiej.

Ekulizumab stanowi przełom dla pacjentów z aHUS, jest to pierwszy i jedyny lek pozytywnie wpływający na życie i rokowanie chorych.

Słowa kluczowe

ekulizumab, atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy, analiza efektywności kosztów

Skróty i akronimy

Skrót	Definicja
ADAMTS13	Dezintegryna i metaloproteinaza z motywem trombospondyny 1 [13 członowej rodziny]
AE	Zdarzenia niepożądane
aHUS	atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy
BSC	opieka standardowa stanowiąca leczenie podtrzymujące (<i>ang. Best Supportive Care</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności
eGFR	Współczynnik przesączania kłębuszkowego
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	Kwestionariusz <i>European Quality of Life Group 5 Dimensions Self-Report Questionnaire</i>
GLS	Uogólniona metoda najmniejszych kwadratów (<i>ang. Generalized Least Squares</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (<i>ang. Incremental Cost-effectiveness Ratio</i>)
LOWESS	Wygładzona ważona regresja lokalnie wielomianowa (<i>ang. Locally Weighted Scatterplot Smoothing</i>)
LYG	Zyskane lata życia (<i>ang. Life Years Gained</i>)
OLS	Metoda najmniejszych kwadratów
PChN	Przewlekła choroba nerek
PE	Wymiana osocza
PI	Wlew osocza
PLEX	Wymiana osocza
PNH	Napadowa nocna hemoglobinuria

Skrót	Definicja
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (<i>ang. Quality-Adjusted Life-Year</i>)
QoL	Jakość życia (<i>ang. Quality of Life</i>)
SD	Odchylenie standardowe
SNN	Schyłkowa niewydolność nerek
STEC	infekcji enterokrwotocznej <i>Escherichia coli</i> (<i>ang. Shiga-Toxin producing enterohemorrhagic Escherichia coli</i>)
TMA	Mikroangiopatia Zakrzepowa
TTP	Zakrzepowa plamica małopłytkowa (<i>ang. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura</i>)

1. Cel analizy

Celem analizy jest ocena ekonomiczna (analiza kosztów i konsekwencji – LYG, QALYs) finansowania ekulizumabu (Soliris®, Alexion) w ramach nowo utworzonego programu lekowego w populacji chorych z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowego (aHUS).

Alexion zwraca uwagę, że nie ma możliwości wiarygodnego modelowania aHUS, gdyż jest to choroba ultrarządka.

Ekulizumab jest jedynym zarejestrowanym lekiem umożliwiającym skuteczne i bezpieczne leczenie aHUS. Ze względu na fakt, iż brak jest leczenia mogącego stanowić komparator aktywny, ekulizumab porównywano z opieką standardową/istniejącą opieką lekarską.

Kontekst analizy przedstawiono według schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny) w tabeli poniżej.

Tabela 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja	pacjenci z atypowym zespołem hemolityczno - mocznicowym (aHUS)
Interwencja	ekulizumab (Soliris®, Alexion)
Komparator	opieka standardowa (BSC)/istniejąca praktyka lekarska
Perspektywa	<ul style="list-style-type: none">• płatnika publicznego (NFZ)• wspólna (płatnika publicznego i pacjenta)
Horyzont czasowy	dożywotni
Parametry kliniczne	skuteczność i bezpieczeństwo (w oparciu o badania kliniczne, dane literaturowe i opinie ekspertów klinicznych)
Parametry kosztowe	bezpośrednie koszty medyczne w oparciu o dane ze źródeł publicznych, literaturowe i opinie ekspertów klinicznych
Wyniki	<ul style="list-style-type: none">• W ramieniu ekulizumabu:<ul style="list-style-type: none">○ koszty całkowite,○ lata życia (LYG),○ lata życia w pełnym zdrowiu (QALY).• W ramieniu BSC:<ul style="list-style-type: none">○ koszty całkowite,○ lata życia (LYG),○ lata życia w pełnym zdrowiu (QALY).

2. Uzasadnienie raportu

Oceniono koszty i konsekwencje zdrowotne (QALY, LYG) związane z zastosowaniem ekulizumabu w stosunku do opieki standardowej.

Brak regulacji układu dopełniacza jest istotnym czynnikiem w zrozumieniu patofizjologii powikłań/niepełnosprawności i śmiertelności związanych z aHUS. Układ dopełniacza, będący częścią układu immunologicznego, jest zawsze aktywny. Ludzkie ciało chroni swoje komórki i organy przed jego nadmierną aktywacją poprzez białka regulujące układ dopełniacza. Brak odpowiedniej regulacji prowadzi do przewlekłego uszkodzenia śródbłonna, aktywacji płytek krwi, zapalenia, niedokrwieni i niewydolności narządowej.

W układzie dopełniacza można wyróżnić dwie główne ścieżki: klasyczną i alternatywną. W obrębie ścieżki alternatywnej można wyróżnić trzy mechanizmy mogące zainicjować aktywację układu dopełniacza na skutek zadziaływania różnych czynników. Jednakże, wszystkie ścieżki aktywacji prowadzą do rozpadu składnika C3 do białek C3a i C3b.^{2,3} Z kolei proteina 3b bierze udział w tworzeniu konwertazy C5, która rozkłada białko C5 do C5a (peptyd prozapalny i prozakrzepowy) i C5b.

Normalnie funkcjonujący układ dopełniacza bierze udział w obronie przed infekcjami i jest ściśle regulowany, co zapobiega nadmiernym reakcjom zapalnym i uszkodzeniu narządów.⁴ Pacjenci z aHUS mają mutacje genetyczne (w około 30-40% przypadków nie udaje się ich zidentyfikować) powodujące niedobory inhibitorów i białek regulujących układ dopełniacza.^{5,6,7,8} Przewlekła, niekontrolowana aktywacja układu dopełniacza prowadzi do ciągłej aktywacji płytek krwi, śródbłonna, białych krwinek, prowadząc do zapalenia oraz zakrzepów w małych naczyniach krwionośnych w całym ciele, czyli mikroangiopatii zakrzepowej (TMA).^{5,9,10} Z powodu ciągłej mikroangiopatii zakrzepowej pacjenci z aHUS mają stale podwyższone ryzyko postępującego uszkodzenia oraz niewydolności wielu ważnych organów, w tym nerek, mózgu, serca, płuc oraz narządów przewodu pokarmowego. Każde z tych powikłań może prowadzić do ciężkiej niepełnosprawności i przedwczesnej śmierci.^{5,11,12,13,14,15} W badaniach klinicznych w których dokładnie przeanalizowano historie choroby pacjentów, zaobserwowano, że mikroangiopatia zakrzepowa aktywowana ścieżką dopełniacza powodowała szerokie spektrum powikłań nerkowych, u 34% pacjentów stwierdzono skrzepliny poza nerkami, u 75% powikłania sercowo-naczyniowe, u 60% związane z przewodem pokarmowym, u 40% neurologiczne, u 46% płucne.¹⁵

Obecnie brak jest danych epidemiologicznych pozwalających na dokładne określenie zachorowalności i chorobowości aHUS w Polsce. aHUS jest rzadką, wynikającą z mikroangiopatii zakrzepowej, zagrażającą życiu chorobą ze słabo poznaną epidemiologią. aHUS jest genetyczną, przewlekłą chorobą systemową ze słabym rokowaniem, rozwijającą

się zarówno u dorosłych jak i dzieci.¹² Choroba często objawia się u dzieci do 18 roku życia, jednak około 60% przypadków diagnozowanych jest u osób dorosłych.¹⁶

Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (aHUS) jest wyniszczającą, trwającą całe życie i zagrażającą życiu chorobą ultraradką wywołaną przez przewlekłą niekontrolowaną aktywacją układu dopełniacza. Pacjenci z aHUS są stale narażeni na ryzyko przedwczesnej śmierci i ciężkiej niepełnosprawności z powodu nagłej i postępującej mikroangiopatii zakrzepowej aktywowanej ścieżką dopełniacza.^{12,13,15} Przed wprowadzeniem ekulizumabu 33-40% pacjentów z aHUS umierało lub rozwijała się u nich schyłkowa niewydolność nerek po pierwszej manifestacji choroby.^{12,17} U pacjentów przeżywających pierwszą manifestację kliniczną obserwuje się postępującą niepełnosprawność i przedwczesne zgony. W ciągu 3 lat 79% pacjentów umiera, wymaga dializy lub rozwija trwałe upośledzenie funkcji nerek. Dane z rejestrów aHUS i TMA wskazują na śmiertelność rzędu 8% (po pierwszym wystąpieniu objawów choroby), 13% (średni czas obserwacji 17,8 miesiąca) i 32% (mediana czasu obserwacji 4,4 lat), mimo stosowania leczenia podtrzymującego.^{12,18}

Przewlekła, niekontrolowana aktywacja układu dopełniacza, obecna u wszystkich pacjentów z aHUS, prowadzi bezpośrednio do systemowego uszkodzenia śródbłonna, aktywacji płytek krwi i leukocytów, uszkodzeń mikronaczyniowych i niedokrwienia w wielu narządach, a w konsekwencji także do nagłego i postępującego uszkodzenia nerek, w tym schyłkowej niewydolności nerek, jak również poważnych komplikacji neurologicznych, sercowo-naczyniowych i związanych z przewodem pokarmowym.^{5,12} Wszystkie te powikłania prowadzić mogą do znacznie krótszej oczekiwanej długości życia pacjentów z aHUS, jak również wyraźnie obniżonej jakości życia.

Nie wszystkie objawy są obecne u pacjentów z aHUS przez cały czas, jednakże ciągłe uszkodzenia małych naczyń krwionośnych w całym ciele, wynikające z niekontrolowanej aktywacji układu dopełniacza, wiążą się ze stałym ryzykiem rozwinięcia bardziej oczywistych i groźnych powikłań choroby.^{4,5,19} Najcięższe komplikacje aHUS często pojawiają się z nagłością przeczącą przewlekłej naturze choroby.

Powikłania nerkowe: uszkodzenie nerek i schyłkowa niewydolność nerek (SNN)

Analiza przeprowadzona na dużej kohorcie pacjentów wykazała, że u 32% pacjentów z aHUS obserwuje się progresję do schyłkowej niewydolności nerek wymagającej dializ w ciągu pierwszego roku od diagnozy.^{12,17} W ciągu 3 lat od wystąpienia objawów klinicznych 79% pacjentów doświadcza trwałego upośledzenia funkcji nerek lub SNN.^{12,17} Pacjenci, u których rozwinęła się SNN są skazani na dożywotnie dializy, co wiąże się ze znaczną niepełnosprawnością i śmiertelnością, szczególnie biorąc pod uwagę, że przeszczep nerki

jest rzadko wykonywany u takich chorych z powodu odsetka niepowodzeń sięgającego 60% w ciągu roku, który wynika z trwającego procesu chorobowego będącego przyczyną rozwinięcia się niewydolności.¹² Co więcej, dializy nie redukują ani nie wywierają innego wpływu na aktywację układu dopełniacza oraz konsekwencji aktywacji tego układu.^{20,21,22}

Ryzyko trwałej mikroangiopatii zakrzepowej aktywowanej ścieżką dopełniacza u pacjentów z aHUS jest dodatkowym obciążeniem przy ogólnie niskim obserwowanym przeżyciu dializowanych pacjentów. Całkowite 5-letnie przeżycie dializowanych pacjentów (zarówno tych z aHUS jak i innymi chorobami) w 2004 r. wynosiło zaledwie 35-39% w Stanach Zjednoczonych i Europie, co obrazuje słabe rokowania dializowanych pacjentów.²³

Powikłania narządów innych niż nerki

Przewlekła, niekontrolowana aktywacja układu dopełniacza prowadzi do zdarzeń zakrzepowych w mikrokrazeniu w całym ciele.²⁴ Chociaż najczęściej obserwowanymi poważnymi powikłaniami aHUS są upośledzenie funkcji nerek oraz schyłkowa niewydolność nerek, raportowana jest także znaczna niepełnosprawność związana z innymi narządami, takimi jak mózg, serce, płuca i narządy przewodu pokarmowego.^{12,25}

Powikłania neurologiczne

Powikłania neurologiczne raportowano, zgodnie z danymi literaturowymi, u 48% pacjentów.^{14,25} Obserwowano drgawki mózgowo, zawał mózgu, udar, dezorientację, zaburzenia świadomości i drgawki, a także zmienne objawy, takie jak ubytki motoryczne, podwójne widzenie lub afazję.^{12,14,25,26}

Powikłania sercowo-naczyniowe

Powikłania sercowe raportowano, zgodnie z danymi literaturowymi, u 43% pacjentów z aHUS. Obserwowano kardiomiopatię, zapalenie mięśnia sercowego, zawał mięśnia sercowego, ciężkie nadciśnienie i miażdżycę.^{12,14,22,27,28}

Powikłania związane z przewodem pokarmowym

U pacjentów z aHUS, zgodnie z danymi literaturowymi, obserwowano także objawy lub dowody zapalenia trzustki, zajęcia nadnerczy, zapalenia żołądka i jelit, pancolitis, niedokrwienne zapalenie jelit, zapalenia wątroby i/lub niewydolności wątroby.^{14,22,29} Biegunka jest obecna u 30% pacjentów z aHUS.(Zuber et al, 2011)

Obniżenie jakości życia

Pacjenci z aHUS borykają się z niepełnosprawnością spowodowaną niekontrolowaną, trwającą całe życie aktywacją układu dopełniacza. Prowadzi to do obniżenia jakości życia w konsekwencji następujących objawów:

- Objawy ze strony centralnego układu nerwowego, w tym splątanie, drgawki, osłabienie motoryki i objawy ogniskowe;^{12,14,30}
- Objawy ze strony przewodu pokarmowego, w tym nudności, wymioty, biegunka i ból;¹⁴
- Objawy ze strony serca, w tym ból w klatce piersiowej, duszność;^{14,26}
- Objawy ze strony płuc, w tym duszności;³¹
- Upośledzenie wykonywania codziennych czynności i jakości życia.^{32,33,34,35}

Pacjenci z aHUS są obciążeni także niezbędną terapią wspomagającą, taką jak wymiana/wlewy osocza czy dializy, co prowadzi do dalszego obniżenia jakości życia oraz zmniejszenia jego oczekiwanej długości. ^{36,37}

3. Strategia analityczna - ogólne informacje o sposobie modelowania i modelu

Opracowano model kosztów i konsekwencji oparty na zmianach stanu zdrowia pacjentów leczonych ekulizumabem w stosunku do terapii standardowej/istniejącej praktyki lekarskiej (BSC).

4. Perspektywa

Analizę przeprowadzono zarówno z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia jak i perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.

5. Metody oceny ekonomicznej

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-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 zauważył Drummond 2007³⁸, stosowanie tradycyjnego modelowania ekonomicznego i progów opłacalności w chorobach sierocych może mieć dyskryminujący wpływ na pacjentów z ultraradkimi 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 ultraradkich – co może być sprzeczne z preferencjami społecznymi.

Wyzwania związane z oceną ekonomiczną dla leków, które będą wykorzystywane w leczeniu chorób ultraradkich 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.”³⁹

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.

Zgodnie z rozporządzeniem (EC) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 roku, pacjenci cierpiący na rzadkie choroby powinni mieć zapewniony dostęp do takiej samej jakości leczenia jak inni pacjenci.⁴⁰

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

Konstrukcję modelu przedstawiono w poniższych rozdziałach.

6.1 Opis modelu

Wstęp: Przegląd założeń analizy ekonomicznej

Analiza konsekwencji kosztów pozwala na porównanie leczenia ekulizumabem i terapii standardowej w horyzoncie dożywotnym u pacjentów z aHUS, u których obserwowano objawy mikroangiopatii zakrzepowej aktywowanej ścieżką dopełniacza.

Model opiera się na danych z dwóch badań prospektywnych, C08-002 i C08-003, opublikowanych w Legendre et al., 2013,¹ jak również na wstępnych danych z trwających badań prospektywnych C10-003 i C10-004, w których analizowano współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR), parametr pozwalający ocenić funkcję nerek (u pacjentów z aHUS jego wartość jest trwale obniżona). Wartości eGFR pozwalają ocenić stadium przewlekłej choroby nerek, co stanowi podstawę struktury modelu. Model uwzględnia także przeszczepy nerek, często wykonywane u pacjentów otrzymujących opiekę standardową. Mikroangiopatia zakrzepowa jest modelowana pośrednio poprzez przyjęcie zwiększonego ryzyka zgonu z powodów niezwiązanych z upośledzeniem funkcji nerek oraz zróżnicowanie wartości użyteczności stanów zdrowia pomiędzy linią ekulizumabu a linią opieki standardowej ze względu na trwające nieprawidłowości układu dopełniacza.

Model pozwala na oszacowanie śmiertelności, lat przeżytych w stanie schyłkowej niewydolności nerek (SNN) oraz poprawy jakości życia związanej ze stosowaniem ekulizumabu w porównaniu do opieki standardowej w warunkach polskiej opieki zdrowotnej.

Model szacuje również przesunięcia kosztów możliwe dzięki zaoszczędzeniu zasobów, wynikającemu ze stosowania ekulizumabu.

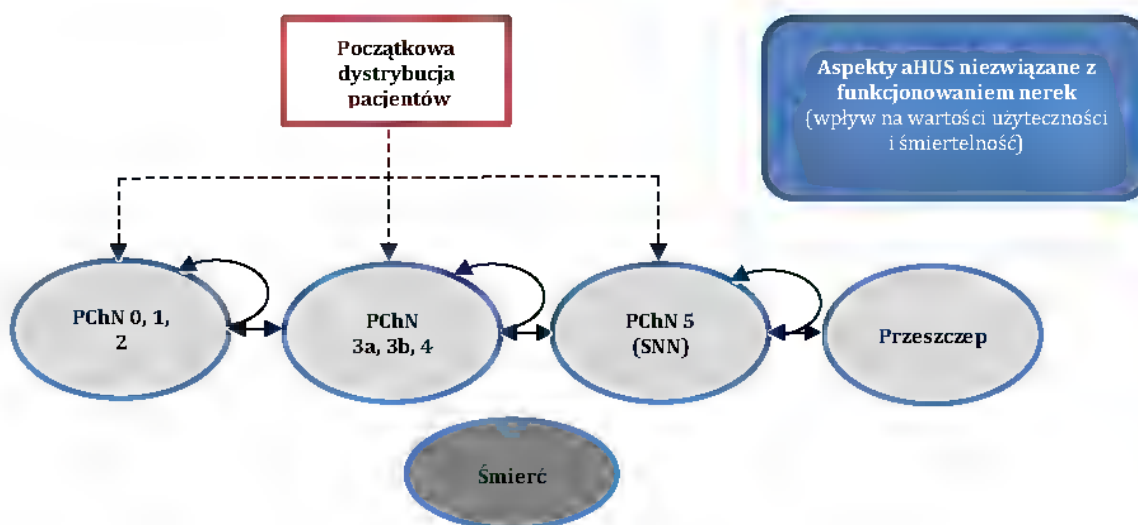
Model spolonizowano przyjmując polskie dane kosztowe, a w przypadku ich niedostępności, wykorzystano wartości z Holandii lub Wielkiej Brytanii.

6.2 Struktura modelu

Struktura modelu ekonomicznego

Analiza kosztów konsekwencji pozwala na porównanie leczenia ekulizumabem z terapią standardową w horyzoncie dożywotnym u pacjentów z aHUS, u których zaobserwowano objawy mikroangiopatii zakrzepowej wyzwalanej układem dopełniacza (rysunek 1).

Rysunek 1. Schemat struktury modelu



Model pozwala na obserwację przejść pacjentów pomiędzy trzema stanami przewlekłej choroby nerek (PChN 1-2, PChN 3a-4, lub PChN 5, który odpowiada schyłkowej niewydolności nerek), stanem związanym z przeszczepem oraz zgonem (zgon może nastąpić w dowolnym stanie). Aspekty mikroangiopatii zakrzepowej niezwiązane z nerkami, choć mogą wpływać na funkcjonowanie wielu narządów, nie są modelowane jako oddzielne stany ze względu na brak danych. Z powodu niewystarczających informacji dotyczących opieki standardowej, mikroangiopatia zakrzepowa została ujęta jedynie w zakresie zwiększonej śmiertelności niezwiązanej z funkcjonowaniem nerek oraz wpływu na wartości użyteczności.

Każdy 6-miesięczny cykl Markova związany jest z kosztami i efektami, mierzonymi jako zyskane lata życia, lata życia poza stanami schyłkowej niewydolności nerek lub śmierci oraz latami życia skorygowanymi o jakość (QALY). Model odzwierciedla również wzrost jakości życia obserwowany w badaniach klinicznych.

Uzasadnienie struktury modelu

W modelu wykorzystano eGFR do oszacowania szybkości progresji przewlekłej choroby nerek u pacjentów z aHUS. W badaniach klinicznych oceniano wartość współczynnika przesączania kłębuszkowego (eGFR) przed i po podaniu ekulizumabu. eGFR jest parametrem pozwalającym na ocenę funkcji nerek, który jest znacznie i trwale obniżony u pacjentów z aHUS. Wartości eGFR pozwalają ocenić stadium przewlekłej choroby nerek, co stanowi podstawę struktury modelu. Przyjęto, że pacjent osiągający stadium PChN-5 (schyłkową niewydolność nerek) ma znacznie wyższe prawdopodobieństwo śmierci lub przeszczepu. Mikroangiopatia zakrzepowa jest modelowana pośrednio poprzez przyjęcie zwiększonego ryzyka zgonu z powodów niezwiązanych z upośledzeniem funkcji nerek oraz zróżnicowanie wartości użyteczności stanów zdrowia ze względu na trwające nieprawidłowości działania układu dopełniacza. Zwiększone ryzyko zgonu obliczono na podstawie śmiertelności wśród chorych otrzymujących opiekę standardową, biorąc pod uwagę zmiany śmiertelności wraz z wiekiem, zależności wynikające z zaawansowanej choroby nerek lub konieczności wykonywania dializ, przy wykorzystaniu opublikowanych danych w szczególności z Coppo et al., 2010.⁴¹

6.3 Populacja

W analizie założono, że u wszystkich pacjentów występuje aHUS oraz początkowo także objawy mikroangiopatii zakrzepowej aktywowanej ścieżką dopełniacza (ang. *complement-mediated thrombotic microangiopathy, TMA*), co jest zgodne ze wskazaniem oraz praktyką kliniczną w Polsce.

6.4 Horyzont czasowy

Ze względu na przewlekłą naturę choroby jaką jest aHUS, w modelu przyjęto dożywotni horyzont czasowy, co pozwala na odzwierciedlenie wszystkich kosztów i konsekwencji zdrowotnych; uwzględnienie śmiertelności niezwiązanej bezpośrednio z chorobą sprawia, że niemalże wszyscy pacjenci wychodzą z modelu przed osiągnięciem ostatniego cyklu.

6.5 Parametry

Zmienne wykorzystane w modelu przedstawiono w tabeli 2. Parametry związane z demografią, śmiertelnością, jakością życia, zdarzeniami niepożądanymi i walidacją modelu omówiono poniżej.

Tabela 2. Zmienne użyte w modelu i ich źródła.

Zmienna	Wartość	Źródło
Wiek przy wejściu do modelu (lata)	28	badania prospektywne, początek badania (mediana i nieraportowana średnia)
Początkowy rozkład pacjentów między stadiami PChN		badania prospektywne, początek badania
PChN 0	0,0%	
PChN 1	2,0%	
PChN 2	4,0%	
PChN 3a	7,0%	
PChN 3b	18,0%	
PChN 4	21,0%	
PChN 5	48,0%	
Razem	100,0%	
Prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (6 miesięcy)		Tablice trwania życia dla Polski. 'Tablica trwania życia 2013-mężczyźni' i 'Tablica trwania życia 2013-kobiety' - źródło: GUS. Oczekiwana długość życia w 2013. http://stat.gov.pl
0 - 4	0,10%	
5 - 14	0,01%	
15 - 24	0,04%	
25 - 34	0,06%	
35 - 44	0,15%	
45 - 54	0,43%	
55 - 64	1,07%	
65 - 74	2,26%	
75 - 84	5,79%	
85 -	14,92%	
Wyjściowe przedziały wiekowe pacjentów		Oparte na doświadczeniu i historycznych danych w Polsce (opinia eksperta klinicznego)
Pacjenci pediatryczni, waga 5-10kg	■	
Pacjenci pediatryczni, waga 10-<20kg	■	
Pacjenci pediatryczni, waga 20-<30kg	■	
Pacjenci pediatryczni, waga 30-<40kg	■	
Pacjenci dorośli, waga do obliczania dozowania (>40kg)	■	
Skuteczność opieki standardowej (BSC)		
BSC - Zwiększona śmiertelność (nie uwzględnia SNN i przeszczepu), 6 miesięcy leczenia	4,0%	Coppo et al., 2010, ⁴¹ wszyscy pacjenci

Ekulizumab (Soliris®) w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS). Analiza efektywności kosztów.

BSC - Prawdopodobieństwo spadku wartości eGFR o 15 punktów, 6 miesięcy leczenia	36,7%	Analiza danych z badań C08-002 i 003 z okresu przed podaniem leczenia
BSC - Prawdopodobieństwo spadku wartości eGFR o 30 punktów, 6 miesięcy leczenia	0,0%	Analiza danych z badań C08-002 i 003 z okresu przed podaniem leczenia
BSC - prawdopodobieństwo przeszczepu wątroby w stanie SNN	34,9%	Okres przed podaniem leczenia, C08-002 i C08-003.
BSC - wskaźnik udanych przeszczepów	25,0%	Legendre et al NEJM 2013; ¹ Zuber, Nat Rev Nephrol 2011; Le Quintrec M, J Transplant 2013; Noris et al 2010 ¹²
BSC – zwiększona śmiertelność związana z przeszczepem	1,3%	dane POLTRANSPLANT (2014), Polski Rejestr Nefrologiczny (dane dla 2011, komunikacja z KOLs), Założono, że śmiertelność u pacjentów z aHUS jest dodatkowo zwiększona o 25% w stosunku do danych z rejestru (Opinia polskiego eksperta klinicznego)
Śmiertelność związana z SNN (Ecu i BSC)		
Zwiększona śmiertelność związana z SNN	9,9%	Polski Rejestr Nefrologiczny (dane dla 2011, komunikacja z KOLs), Założono, że śmiertelność u pacjentów z aHUS jest dodatkowo zwiększona o 25% w stosunku do danych z rejestru (Opinia polskiego eksperta klinicznego)
Koszt stanu zdrowia w przeliczeniu na 6-miesięczny cykl	Koszty (perspektywa NFZ/wspólna)	
Koszty opieki: stadium PChN 0, 1, 2	578 zł/ 751 zł	Patrz rozdział 6.5.5 Parametry kosztowe
Koszty opieki: stadium PChN 3a, 3b, 4	618 zł/1072 zł	Patrz rozdział 6.5.5 Parametry kosztowe
Koszty opieki: stadium SNN	26 188 zł/26 629 zł	Patrz rozdział 6.5.5 Parametry kosztowe
Koszt przeszczepu	76 555 zł/77 124 zł	Patrz rozdział 6.5.5 Parametry kosztowe
Udany przeszczep (funkcjonowanie nerek przywrócone na poziomie PChN 3a)	10 009 zł/10 485 zł	Patrz rozdział 6.5.5 Parametry kosztowe
Cykle opieki potransplantacyjnej	1	Założenie
Cena ex-factory za fiolkę ekulizumabu	██████████	Alexion
Cena ex-factory za fiolkę ekulizumabu + VAT	██████████	Przeliczenie (+8%)
Cena ex-factory za fiolkę ekulizumabu + VAT + marża hurtowa	██████████	Przeliczenie (+5%)
Cena detaliczna za fiolkę ekulizumabu	██████████	Przeliczenie
Liczba dawek indukcyjnych (1/2 roku)	██████	Średnia ważona, patrz arkusz 'ecu dose w modelu
Liczba dawek podtrzymujących (1/2 roku)	██████	Średnia ważona, patrz arkusz 'ecu dose w modelu
Koszt leczenia biologicznego indukcyjnego (pierwsze 6 miesięcy)	871 078 zł	Obliczenia oparte na schemacie dawkowania, rok 1 (kolejne lata zależą od wzrostu wagi pacjentów)
Koszt leczenia biologicznego	799 596 zł	Obliczenia oparte na schemacie dawkowania,

podtrzymującego (kolejne 6 miesięcy)		rok 1 (kolejne lata zależą od wzrostu wagi pacjentów)
Koszt podania (na 1 podanie) pacjent dorosły	468 zł	Dane NFZ (patrz rozdział 6.5.5 Parametry kosztowe)
Koszt podania (na 1 podanie) dziecko	520 zł	Dane NFZ (patrz rozdział 6.5.5 Parametry kosztowe)
Kwalifikacja do program lekowego	318,75 zł	Patrz rozdział 6.5.5 Parametry kosztowe
Szczepionka przeciw meningokokom	0,00 zł/168 zł	Patrz rozdział 6.5.5 Parametry kosztowe
BSC koszt leczenia (PLEX) i podania leczenia, dorosły	17 043 zł	Patrz rozdział 6.5.5 Parametry kosztowe
BSC koszt leczenia (PLEX) i podania leczenia, dziecko	41 418 zł	Patrz rozdział 6.5.5 Parametry kosztowe
Stopa dyskontowa, koszty	5,0%	Wytyczne AOTM
BSC - Inkrement wartości użyteczności (w przeliczeniu na rok)		
PChN 0, 1, 2	0,792	Wartości wyjściowe wg kwestionariusza EQ-5D z badań C08-002 i C08-003
PChN 3a, 3b, 4	0,662	Wartości wyjściowe wg kwestionariusza EQ-5D z badań C08-002 i C08-003
SNN	0,659	Wartości wyjściowe wg kwestionariusza EQ-5D z badań C08-002 i C08-003
ECU - Inkrement wartości użyteczności (w przeliczeniu na rok)		
Wzrost wartości użyteczności w grupie przyjmującej ecu	0,208	Wartości z dnia 364 wg kwestionariusza EQ-5D z badań, średnia ważona z Legendre et al. ¹
ecu + PChN 0, 1, 2	1,000	Przeliczenie
ecu + PChN 3a, 3b, 4	0,870	Przeliczenie
ecu + SNN	0,867	Przeliczenie
Przeszczep	0,662	Założono, że równy ze stadium PChN 3a
Stopa dyskontowa, efekty zdrowotne	3,5%	Wytyczne AOTM

Źródło: Arkusz 'Inputs' modelu. PLEX: wymiana osocza.

Parametry demograficzne

Parametry dotyczące wieku, wagi i rozkładu pacjentów pomiędzy stadiami PChN przyjęto w analizie podstawowej w oparciu o łączne dane z badań klinicznych oceniających ekulizumab. Rozkład masy pacjentów omówiono w następnym rozdziale.

Postęp choroby (stadia PChN) i śmiertelność

Postęp choroby mierzony stadiami PChN oparto na modelowaniu statystycznym spadku wartości wskaźnika eGFR obserwowanym w badaniach klinicznych. Wykorzystane metody opisano w tym rozdziale.

Skuteczność ekulizumabu

Dane dotyczące skuteczności ekulizumabu pochodzą z badań C08-002 i C08-003 opublikowanych przez Legendre et al., 2013,¹ jak również z badań przedłużonych do 3,5 roku i analiz pośrednich trwających obecnie badań C10-003 i C10-004. Wykorzystane w analizie wartości z badań C08-002 i C08-003 zaczerpnięto z tabeli 2 z Legendre et al., 2013.¹

Ekulizumab: rozkład pacjentów pomiędzy stadiami PChN w pierwszym roku leczenia

Do modelowania pierwszego roku przyjęto rozkład pacjentów pomiędzy stanami PChN 0, 1, 2, 3a, 3b, 4, i 5 obserwowany co miesiąc w badaniach. Dla pierwszego i drugiego cyklu (każdy po 6 miesięcy) procentowy udział pacjentów w każdym stadium oszacowano na podstawie średniej z danych dla poszczególnych miesięcy badania (tj. dla miesięcy 1-6 i 7-12).

Ekulizumab: rozkład pacjentów pomiędzy stadiami PChN w kolejnych latach leczenia

Kolejne lata modelowano poprzez ekstrapolację rozkładu stadiów PChN w modelu Markova. W badaniach klinicznych stan (stadium PChN) pacjenta analizowano co 6 miesięcy. W modelu uwzględniono prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami PChN 0, 1, 2, 3a, 3b, 4, i 5, co daje 7 stanów związanych ze stadiami PChN; uwzględniono także prawdopodobieństwa związane z przeszczepem i śmiercią. Zmiana ta zwiększa wrażliwość na zmiany w eGFR i umożliwia porównanie wyników z Legendre et al. (2013)¹ (po przeliczeniu przejść i uzyskaniu *Markov trace* 7 stanów zostało zredukowanych do 3, zgodnie ze strukturą diagramu, dając stany PChN 0-2, 3a-4 i 5).

Pierwszą macierz Markova (tabela poniżej) uzyskano wykorzystując wszystkie informacje o stadium PChN pacjentów z 26 tygodnia obserwacji. Pierwsza pionowa kolumna odpowiada stanowi, z którego następuje przejście, najwyższy poziomy wiersz wskazuje stan, do którego przechodzi pacjent. Kolorem jasnoszarym oznaczono przejścia związane z poprawą stanu zdrowia, ciemnoszarym - pogorszenie stanu zdrowia a białym brak zmian. Jako przykład ułatwiający interpretację tabeli wykorzystującej dane z badań C08-002 i C08-003, można rozważyć wiersz oznaczony „PChN 3a”: wyjściowo w stanie PChN 3a było

3 pacjentów (N=3). Jedna trzecia z nich przeszła do stanku PChN 0, jedna trzecia do stanu PChN 2, pozostali nie doświadczyli zmiany w tygodniu 26 w stosunku do początku obserwacji.

Tabela 3. Matryca przejść (Markova) rozwoju choroby ocenianej wg stadiów PChN dla pacjentów leczonych ekulizumabem, uzyskana w oparciu o efekty leczenia zaobserwowane pomiędzy początkiem badania a tygodniem 26 (wszystkie badania).

		Do stanu:						
		PChN 0	PChN 1	PChN 2	PChN 3a	PChN 3b	PChN 4	PChN 5
Ze stanu:	PChN 0	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	PChN 1	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	PChN 2	0,0%	50,0%	50,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	PChN 3a	0,0%	42,9%	28,6%	28,6%	0,0%	0,0%	0,0%
	PChN 3b	5,6%	16,7%	11,1%	16,7%	44,4%	0,0%	0,0%
	PChN 4	0,0%	9,5%	19,0%	4,8%	23,8%	28,6%	9,5%
	PChN 5	0,0%	14,6%	16,7%	12,5%	8,3%	14,6%	31,3%

Drugą macierz Markova obliczono dla zmian pomiędzy 26 a 52 tygodniem obserwacji (tabela poniżej). Pierwsza pionowa kolumna odpowiada stanowi, z którego następuje przejście, najwyższy poziomy wiersz wskazuje stan, do którego przechodzi pacjent. Kolorem jasnoszarym oznaczono przejścia związane z poprawą stanu zdrowia, ciemnoszarym - pogorszenie stanu zdrowia a białym brak zmian.

Tabela 4. Macierz przejść (Markova) rozwoju choroby ocenianej wg stadiów PChN dla pacjentów leczonych ekulizumabem, uzyskana w oparciu o efekty leczenia zaobserwowane między 26 a 52 tygodniem (wszystkie badania).

		Do stanu:						
		PChN 0	PChN 1	PChN 2	PChN 3a	PChN 3b	PChN 4	PChN 5
Ze stanu:	PChN 0	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	PChN 1	0,0%	57,9%	10,5%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	PChN 2	0,0%	11,1%	38,9%	16,7%	5,6%	0,0%	5,6%
	PChN 3a	0,0%	0,0%	8,3%	41,7%	16,7%	0,0%	0,0%
	PChN 3b	0,0%	0,0%	0,0%	23,5%	52,9%	5,9%	0,0%
	PChN 4	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	15,4%	38,5%	23,1%
	PChN 5	0,0%	0,0%	5,9%	5,9%	5,9%	5,9%	35,3%

Obliczono również macierze przejść dla tygodni od 52 do 78, 78 do 104, 104 do 130, 130 do 156, 156 do 182. Brakujące obserwacje cenzorowano/ucinano. Ogółem, we wszystkich badaniach dokonano 392 „obserwacji przejść” pomiędzy stanami, co odpowiada około 196

pacjento-latam. Macierze te znajdują się w arkuszu "ECU_trials_data" w elektronicznej wersji modelu.

Ostatecznie model oparto na jednej macierzy przejść, stanowiącej połączenie powyżej opisanych siedmiu macierzy (macierz tę uzyskano poprzez wykorzystanie średniej ważonej liczbą niecenzorowanych/nieuciętych przejść). Model charakteryzuje brak pamięci, jednocześnie jednak jest to najbardziej oszczędny sposób ujęcia dostępnych danych.

Ostateczną macierz przejść przedstawia poniższa tabela, brakujące obserwacje cenzorowano/ucinano. Uzyskane wartości prawdopodobieństwa wykorzystano następnie do obliczenia 6-miesięcznych prawdopodobieństw w zmienionym modelu. Dane i obliczenia wykorzystane w oszacowaniach macierzy znajdują w elektronicznej wersji modelu w arkuszu Excel „ECU_trial_data.” (oznaczone kolorem jasnoniebieskim).

Tabela 5. Macierz przejść (Markova) rozwoju choroby ocenianej wg stadiów PChN dla pacjentów leczonych ekulizumabem, uzyskana w oparciu o wszystkie obserwacje ważne wielkością próby (wszystkie badania, brakujące dane cenzorowano/ucinano).

		Do stanu:						
		PChN 0	PChN 1	PChN 2	PChN 3a	PChN 3b	PChN 4	PChN 5
Ze stanu:	PChN 0	0,0%	0,0%	50,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	PChN 1	2,4%	42,9%	9,5%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	PChN 2	3,2%	11,3%	40,3%	9,7%	3,2%	0,0%	1,6%
	PChN 3a	0,0%	6,0%	22,0%	38,0%	6,0%	0,0%	0,0%
	PChN 3b	1,3%	3,9%	3,9%	13,2%	50,0%	6,6%	0,0%
	PChN 4	0,0%	3,1%	6,2%	1,5%	16,9%	47,7%	7,7%
	PChN 5	0,0%	8,1%	11,6%	8,1%	5,8%	10,5%	38,4%

Częstość przeszczepów wśród pacjentów przyjmujących ekulizumab

W badaniach C08-002 i C08-003, o łącznym czasie trwania 88,3 lat, tylko u jednego pacjenta, dializowanego i oczekującego na przeszczep, zaszła konieczność wykonania zabiegu, czego jednak nie wiązano z działaniem leku. U pacjenta tego jeszcze przed włączeniem do badania stwierdzono schyłkową niewydolność nerek (eGFR 5 ml/min/1.73m²) oraz kreatyninę w surowicy na poziomie 893 µmol/L przy regularnych dializach. Pacjent ten, chociaż mający status oczekującego na przeszczep, narażony był na ryzyko jego odrzucenia wynikające z aHUS. Jednakże, po rozpoczęciu leczenia (pierwsza dawka ekulizumabu podana 9 listopada 2009), pacjent został uznany za gotowego na przeszczep i otrzymał go 14 czerwca 2010 (217 dzień terapii ekulizumabem), po ukończeniu pierwszych 26 tygodni terapii ekulizumabem. Pacjent kontynuował terapię

ekulizumabem w czasie i po udanym przeszczepie nerek. Na tej podstawie założono, że prawdopodobieństwo przeszczepu nerek w grupie przyjmującej ekulizumab wynosi 0%.

Przejście ze stanu PChN 5/schyłkowa niewydolność nerek (SNN) do stanu zgon w grupie otrzymującej ekulizumab

Pacjenci przyjmujący ekulizumab mogą umrzeć z powodu 1) powikłań związanych z przewlekłą chorobą nerek i schyłkową niewydolnością nerek, 2) z powodu zwiększonej śmiertelności wynikającej z oddziaływania aHUS w narządach innych niż nerki, 3) z powodu przyczyn wynikających z wieku i płci (śmiertelność populacji ogólnej).

Założono, że śmiertelność związana z nieprawidłowym funkcjonowaniem nerek dotyczy stanu schyłkowej niewydolności nerek (PChN 5). Ryzyko zgonu w stanie PChN 5 przyjęto wg danych z Polskiego Rejestru Nefrologicznego, dotyczących schyłkowej niewydolności nerek, przy czym opierając się na informacjach uzyskanych od polskiego eksperta klinicznego o podwyższonym ryzyku w grupie pacjentów z aHUS, ryzyko to zwiększono o 25% (tj. stosując przelicznik 125%).*

Uwzględnienie zwiększonej śmiertelności z innych powodów niż związane z nerkami w grupie otrzymującej ekulizumab

Ciężka mikroangiopatia zakrzepowa związana z aHUS wywiera wpływ na wszystkie większe narządy ciała, zwiększając ryzyko śmierci na skutek nieprawidłowości funkcjonowania przewodu pokarmowego, powikłań sercowych, neurologicznych lub nerkowych. Ryzyko to uwzględniono jedynie w przypadku linii otrzymującej terapię standardową.

Stwierdzono tylko jeden zgon niezwiązany z podawanym leczeniem w czasie przedłużonych badań C08-002 i C08-003 (wydłużenie czasu obserwacji do 3 lat), co daje ryzyko zgonu na poziomie 0,57% w przeliczeniu na okres 6 miesięcy. Dlatego też, w przypadku pacjentów przyjmujących ekulizumab, w modelu uwzględniono jedynie śmiertelność związaną ze schyłkową niewydolnością nerek (30% pacjentów wchodzi do modelu w tym stanie) i śmiertelność populacji ogólnej, wynikającą z przyczyn charakterystycznych dla wieku i płci. Model zakłada śmiertelność na poziomie 4,9% po 3,5 latach w grupie ekulizumabu. W związku z tym założono brak zwiększenia ryzyka śmierci z

* Polski Rejestr Nefrologiczny (dane dla 2011, komunikacja z KOLs), Założono, że śmiertelność u pacjentów z aHUS jest dodatkowo zwiększona o 25% w stosunku do danych z rejestru (opinia polskiego eksperta klinicznego)

przyczyn niezwiązanych z funkcjonowaniem nerek w analizie podstawowej i mniejszą śmiertelność z powodu schyłkowej niewydolności nerek w analizie wrażliwości.

Warto zwrócić uwagę na badanie Kelly et al., 2011,⁴² w którym obserwowano 79 brytyjskich pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią (PNH) leczonych ekulizumabem przez 6,5 roku i stwierdzono statystycznie nie niższą (ang. *statistically non-inferior*) śmiertelność w stosunku do śmiertelności charakteryzującej populację ogólną, uznając, że „ekulizumab wyraźnie zmienia naturalny przebieg choroby, zmniejszając objawy i powikłania, jak również zrównując przeżycie do typowego dla populacji ogólnej”. Nowsza analiza obejmująca dodatkowe dane potwierdziła te przypuszczenia.⁴³ Należy zachować ostrożność ekstrapolując dane z PNH na aHUS, jednakże biorąc pod uwagę dane dla aHUS, naturę procesów patologicznych w obu chorobach jak również działanie ekulizumabu, odpowiednio ważąc informacje dotyczące PNH w analizie podstawowej przyjęto, że w linii pacjentów otrzymujących ekulizumab nie występuje zwiększone ryzyko śmierci niezwiązane z SNN. Występowanie tego ryzyka testowano w analizie wrażliwości.

Śmiertelność niezwiązana z chorobą w grupie otrzymującej ekulizumab

Ryzyko śmierci niezwiązane z chorobą wynikające z wieku odpowiada śmiertelności populacji ogólnej (dane GUS).⁴⁴

Dane z badań klinicznych z okresu przed podaniem leczenia zostały wykorzystane do określenia dystrybucji pacjentów pomiędzy stanami w modelu (stany związane z PChN i przeszczepem) w linii otrzymującej opiekę standardową.

W opublikowanych badaniach (3) poziom eGFR oceniano także w okresie przez rozpoczęciem leczenia ekulizumabem. Dane te wykorzystano do określenia związku pomiędzy czasem leczenia standardowego a średnim oddziaływaniem na eGFR (opis poniżej), co następnie przeliczono w celu uzyskania wartości 6-miesięcznych prawdopodobieństw przejść dla stanów określonych przez PChN.

Skuteczność leczenia standardowego

aHUS jest postępującą, zagrażającą życiu chorobą, która u 33-40% zdiagnozowanych pacjentów prowadzi do schyłkowej niewydolności nerek lub śmierci. Dane z dwóch rejestrów mikroangiopatii zakrzepowej (opublikowane w Coppo et al 2010 and Hovinga et al 2010) wskazują na 13% (średni okres obserwacji 17,8 miesięcy) lub 32% (mediana okresu obserwacji to 4,4 roku) śmiertelność pacjentów z aHUS (mikroangiopatia przy ADAMTS13 > 10%).^{18,41} Ostrą niewydolność nerek raportowano u odpowiednio 21% i 54% pacjentów, co podkreśla zagrażającą życiu i postępującą naturę aHUS.

Bazy te pozwalają opisać naturalny przebieg choroby dzięki systematycznemu i nieselektywnemu włączaniu pacjentów (tj. nieskupionej jedynie na niewydolności nerek) z oddziałów intensywnej opieki medycznej, hematologii, medycyny wewnętrznej i nefrologii.⁴¹ W przypadku rejestru Hovinga 2010 wszyscy pacjenci z mikroangiopatią zakrzepową rozpoczęli leczenie poprzez wymianę osocza, przez co publikacja ta pozbawiona jest wad innych rejestrów, wynikających z natury retrospektywnej lub post-hoc zbieranych danych.¹⁸ W Coppo 2010 i Hovinga 2010 zebrane informacje dotyczą osób dorosłych z potwierdzoną aktywnością ADAMTS13, u których nie stwierdzono infekcji enterokrwotocznej *Escherichia coli* (STEC) i związanej z nią toksyny Shiga, co jest zgodne zarówno z proponowanym schematem opieki klinicznej jak i populacją pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych oceniających ekulizumab. Z tego względu zarówno badanie Coppo jak i Hovinga pozwala na realistyczne przedstawienie przebiegu aHUS u dorosłych pacjentów.

Ponadto, bazy te opisują duże populacje pacjentów w momencie manifestacji choroby przy szerokiej definicji mikroangiopatii zakrzepowej, co pozwala rozszerzyć obraz poza pacjentów zgłoszonych przez lekarzy prowadzących lub ograniczone do tych chorych, u których stwierdzono niewydolność nerek, jak to ma miejsce w innych rejestrach aHUS.^{7,12} Jednakże, brak jest dokładnych danych dotyczących przejścia ze stanów opisanych przez PChN do schyłkowej niewydolności nerek, konieczności dializ a w ostateczności zgonu pacjentów leczonych terapią standardową, gdyż tylko jeden punkt końcowy związany z przeżyciem raportowany jest dla mediany okresu obserwacji.

W celu dalszego potwierdzenia opublikowanych danych i określenia prawdopodobieństw przejść, do oszacowania postępów choroby związanych z progresją do schyłkowej niewydolności nerek/konieczności dializ lub zgonem pacjentów otrzymujących leczenie standardowe wykorzystano dane z okresu przed podaniem ekulizumabu z badań klinicznych.

Pacjenci ci otrzymywali pełen wachlarz leczenia standardowego, w tym wymianę lub wlew osocza, dializy, i/lub przeszczep (w zależności od stanu), dzięki czemu można przyjąć, że dotyczące ich informacje przedstawiają rzeczywiste postępowanie standardowe u pacjentów z aHUS. Mediana liczby interwencji w ramach leczenia standardowego, w tym wymiany lub infuzji osocza, dializy bądź obu, wynosiła 0,88 i 0,23 w przeliczeniu na dzień w badaniach.¹ Przed rozpoczęciem leczenia ekulizumabem wykonano 25 przeszczepów nerek u 16 pacjentów.

Dane i metody – Analiza powiązań pomiędzy zmianami eGFR a czasem obserwacji przy wykorzystaniu danych z okresu poprzedzającego podanie ekulizumabu u pacjentów leczonych standardowo

Szczegóły dotyczące efektów leczenia 37 uczestników badań C08-002 i C08-003 opublikowano w Legendre et al. 2013.¹ Wyjściowe dane demograficzne i parametry kliniczne analizowanych pacjentów można odnaleźć w tabeli 1 w tej publikacji.

Okres poprzedzający leczenie zdefiniowano jako czas od diagnozy do początku badania. W obu badaniach przed włączeniem leczenia ekulizumabem łącznie wykonano 1847 obserwacji wartości eGFR. Mediana czasu pomiędzy pierwszym pomiarem eGFR (który w przybliżeniu odpowiada momentowi diagnozy) a początkiem badań wynosiła 186 dni (przy rozstępie równym 965,1 dni, a rozstępie ćwiartkowym równym 334,67 dni). W przeliczeniu na pacjenta, wykonano średnio 31,2 pomiarów (minimalnie 1, maksymalnie 108). Wyniki dla okresu przed rozpoczęciem procedur mających na celu wyłonienie uczestników badania zbierane były retrospektywnie wśród włączonych pacjentów.

Ze względu na retrospektywną naturę części obserwacji konieczne jest zwrócenie uwagi na pewne elementy analizy empirycznej i interpretacji. Dane zbierane były wielokrotnie od tych samych pacjentów, w dodatku w nieregularnych odstępach czasu, ponadto dotyczą one jedynie tych pacjentów, którzy na pewno żyli w momencie rozpoczęcia badania. Dane z okresu przed rozpoczęciem leczenia są cenzorowane/ucięte, co wynika z faktu, iż „czas obserwacji” przed rozpoczęciem leczenia nie jest jednakowy dla wszystkich pacjentów. Należy przy tym zauważyć, że cenzorowanie lewostronne mogłoby być selektywne i związane z nasileniem aHUS. Sposób rozwiązania lub zminimalizowania tych niepewności opisano poniżej.

Najważniejszym problemem metodologicznym stało się znalezienie związku pomiędzy zmianami eGFR a czasem, w jakim one występowały w okresie przed rozpoczęciem leczenia, oraz przekształcenie tych zależności w prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami opisanymi przez PChN. Oszacowanie przeprowadzono wykorzystując model regresji, gdzie zmienną zależną jest wartość eGFR, a kluczową zmienną objaśniającą liczba dni do rozpoczęcia badania.

Pierwszym krokiem było wykorzystanie modelu najmniejszych kwadratów (OLS), określonego następująco:

$$\text{egfr}_i = \alpha + \beta_1(\text{dni})_i + u_i \quad (1)$$

gdzie obserwacją nr i eGFR jest egfr_i , $(\text{dni})_i$ jest liczbą dni od diagnozy do początku badania, w których mierzono egfr_i , α jest punktem przecięcia osi interpretowanym jako średnia wartość eGFR próby w momencie rozpoczęcia badania, zaś u jest wyrażeniem błędu pomiaru obserwacji i . Wszystkie modele testowano w STATA v.13.

Metoda najmniejszych kwadratów zakłada, że wyraz błędu dla wszystkich obserwacji charakteryzuje niezależny i równomierny rozkład. Jednakże, z uwagi na retrospektywne zbieranie danych można przypuszczać, że warunek ten nie jest spełniony, ponadto należy zauważyć, że zestaw danych jest lewostronnie cenzorowany.

Elementy te zostały uwzględnione poprzez korektę zestawu danych oraz zastosowanie modeli „fixed” i „random” w analizie, co pozwala na dopasowanie do zmienności eGFR w czasie.

Model „random” pozwala na szacowanie efektu dla każdego pacjenta z osobna, co jest następnie wykorzystane do kontroli zmian eGFR charakterystycznych dla każdego pacjenta. Obliczony efekt dotyczy całej analizowanej próby. Obserwacje grupowano, a uogólniona metoda najmniejszych kwadratów (ang. *generalized least squares*, GLS) pozwoliła na oszacowanie związku między eGFR a liczbą dni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu. Rozważane równanie przyjęło zatem następującą postać:

$$egfr_{it} = \alpha + \beta_1(dni)_{it} + u_i + e_{it} \quad (2)$$

gdzie obserwację i eGFR u pacjenta oznaczono jako $egfr_{it}$, $(dni)_{it}$ to liczba dni do początku badania od momentu obserwacji u pacjenta i w czasie t, u_i jest idiosynkratyczną miarą błędu dla pacjenta i, e_{it} jest pozostałą częścią obserwacji i w czasie t. Model przy uwzględnieniu zmiennej katgorycznej związanej z faktem opracowywania obserwacji pochodzących z dwóch badań przyjmuje postać:

$$egfr_{it} = \alpha + \beta_1(dni)_{it} + \beta_2(badanie)_{it} + u_i + e_{it}. \quad (3)$$

Stosowano także model “fixed”, w którym pacjent stanowi dla siebie samego kontrolę, a ryzyko błędu oszacowania związanej z zaobserwowaną i niezaobserwowaną stałą czasu zostało zminimalizowane. Wykorzystano następujący model:

$$egfr_{it} - \bar{egfr}_i = \beta_1(days)_{it} + \bar{u}_{it} \quad (4)$$

gdzie $egfr_{it} - \bar{egfr}_i$ lub obserwacja egfr pacjenta i w chwili t minus średnia dla pacjenta i ($egfr_i$) w czasie całego analizowanego okresu (przed rozpoczęciem leczenia). Oznacza to, że średnie stałe efekty czasu są kontrolowane dla każdego pacjenta. Statyczne cechy pacjentów, np. rasa czy genetyczne uwarunkowanie aHUS zostały pominięte, jako czynniki mogące wpływać na β , czyli zmianę eGFR w przeliczeniu na dzień u pacjentów

leczonych standardowo. Analogiczny sposób myślenia jak przy $egfr_{it}$ zastosowano przy parametrach dni_{it} oraz u_{it} .

Wyniki - Analiza powiązań pomiędzy zmianami eGFR a czasem obserwacji (liczbą dni) u pacjentów leczonych standardowo

Obliczone współczynniki rozważanych modeli przedstawia tabela 6. Wszystkie współczynniki mają wartość ujemną, co wskazuje na pogarszanie się funkcji nerek wraz z upływem czasu u pacjentów leczonych standardowo. Oszacowanie dla modelu OLS wynosi -0,024, co oznacza że z każdym dniem opieki standardowej wartość eGFR zmniejsza się o 0,024 punkty (ml/min/1.73 m²). Współczynnik dla modelu „random” są największe, uwzględnienie kontroli związanej z badaniem nie zmienia oczekiwanego pogorszenia funkcjonowania nerek. Współczynnik charakteryzujący model „fixed” jest podobnej wielkości i został ujęty w modelu ekonomicznym jako opisujący obserwowane efekty u pacjentów.

Tabela 6. Spadek wartości eGFR w przeliczeniu na dzień w okresie poprzedzającym badanie u pacjentów

Model i postać	Współczynnik w przeliczeniu na dzień (β_1)	Błąd standardowy	Wartość p	Stała (α)
	Regresja OLS			
(1)	-0,024	0,002	0,000	22,505
	Regresja GLS model „random”			
(2)	-0,031	0,006	0,000	24,302
(3)	-0,031	0,006	0,000	28,095
	Model „fixed” regresji			
(4)	-0,030	0,003	0,000	20,884

Testowanie założenia liniowości: Czy rozsądne jest założenie stałego pogarszania się stanu pacjentów otrzymujących opiekę standardową?

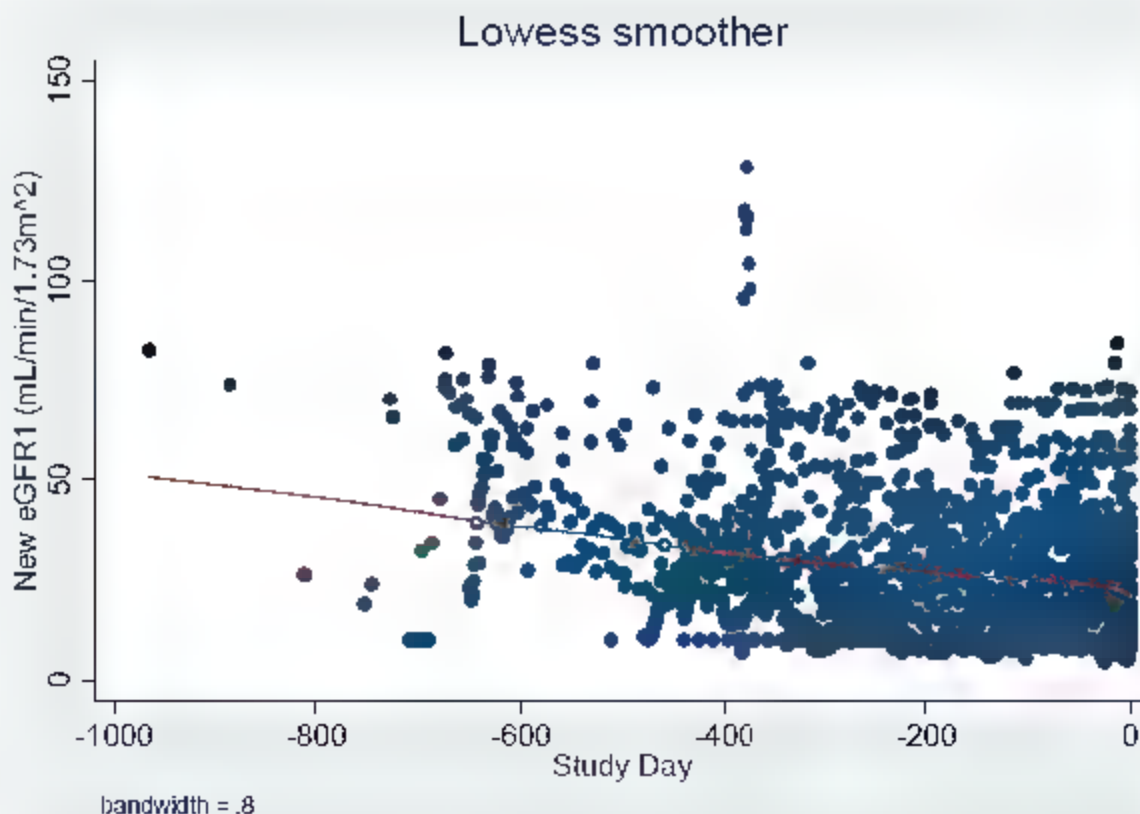
Biorąc pod uwagę brak zrównoważenia danych w zestawie, rozsądnym jest rozważenie liniowości zależności eGFR od czasu. Przykładowo, możliwe jest, że funkcjonowanie nerek pogarszało się bliżej momentu rozpoczęcia badania. Jeśli model jest poprawnie dopasowany i zakłada liniowy efekt w przyszłości, choć w rzeczywistości efekt ten jest mocno związany z jedną stroną wartości (np. okresem 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania), to doprowadziłoby to do znacznych błędów oszacowań w modelowaniu odległych stanów związanych z funkcjonowaniem nerek u pacjentów leczonych standardowo. Choć

kierunek błędu jest nieprzewidywalny, problem uwzględniono w modelu lokalnie wygładzonej regresji ważonej (LOWESS).

LOWESS jest nieparametryczną metodą regresji łączącą modele regresji wielomianowej w meta model oparty na algorytmie k najbliższych sąsiadów. LOWESS kolejno dopasowuje proste modele do zlokalizowanych podzbiorów danych budując funkcję opisującą deterministyczną część zmienności danych, punkt po punkcie. Zaletą tej metody jest brak konieczności określenia funkcji globalnej dopasowującej model do wszystkich danych, dopasowanie dotyczy jedynie podzbiorów danych.

Wyniki regresji LOWESS przedstawiono na wykresie 2 (w funkcji wygładzającej wykorzystano domyślne pasmo równe 0,8). Otrzymana linia jest prosta, co wskazuje na liniowość zależności wartości eGFR od czasu i daje podstawę do założenia utrzymania takiej zależności wraz z upływem czasu u pacjentów otrzymujących leczenie standardowe.

Rysunek 2. Regresja LOWESS dla zależności eGFR i czasu (liczba dni) w okresie przed rozpoczęciem leczenia w badaniu.



Ograniczenia - Analiza powiązań pomiędzy zmianami eGFR a czasem obserwacji (liczbą dni) u pacjentów leczonych standardowo

Analiza prawdopodobnie zaniża szybkość pogarszania się funkcjonowania nerek co najmniej z 4 powodów. Po pierwsze, jedynie pacjenci, którzy zostali włączeni do badania (a więc pacjenci żywi) zostali ujęci w analizowanej grupie, co oznacza, że obserwacje są warunkowane faktem przeżycia aż do momentu rozpoczęcia badania. Model nie uwzględnia pacjentów z aHUS, którzy zmarli w niedługim czasie po zdiagnozowaniu.^{7,12} Wykluczenie takich pacjentów (którzy teoretycznie kwalifikowaliby się do leczenia ekulizumabem) prawdopodobnie prowadzi do niedoszacowania szybkości zmian eGFR, gdyż oszacowanie wykorzystane w modelu dotyczy tylko tych pacjentów, którzy przeżyli. Może zatem być źródłem błędu systematycznego na korzyść opieki standardowej.

Drugim czynnikiem mogącym wpływać na wyniki jest fakt, iż choć w rzeczywistości wartości eGFR nie mogą spaść poniżej 0, model zakłada liniowość i ciągłość tej zmiennej (brak ograniczenia do wartości dodatnich).

Ponadto u większości dializowanych pacjentów nie dokonywano pomiarów eGFR i przypisywano im wartość 10, co mogło zawyżać wyniki wielu chorych ze schyłkową niewydolnością nerek.

Po czwarte wreszcie, pomiar eGFR przed rozpoczęciem badania dokonywany był w lokalnych ośrodkach właściwych dla pacjenta, natomiast w czasie badania pomiarów dokonywały wyspecjalizowane laboratoria, co może się wiązać z różnym błędem pomiaru (można przypuszczać, że w wyspecjalizowanych ośrodkach biorących udział w badaniach błąd będzie zminimalizowany). Zakładając przypadkowość tych błędów można podejrzewać, że współczynnik łączący zmiany eGFR z czasem będzie bliższy 0, co także obniży oszacowanie w stosunku do rzeczywistego spadku funkcjonowania nerek.

Należy także zauważyć, że w celu oszacowania progresji do stanu schyłkowej niewydolności nerek/dializy pacjentów otrzymujących opiekę standardową (BSC) wykorzystano dane z badania Legendre et al. 2013 (C08-002 i C08-003).¹ Pacjenci w okresie poprzedzającym leczenie otrzymywali pełen zakres leczenia podtrzymującego, w tym wymianę lub wlew osocza, dializy i/lub przeszczep, co w pełni obrazuje terapię podtrzymującą stosowaną u pacjentów z aHUS. Mediana czasu obserwacji pomiędzy diagnozą a rozpoczęciem leczenia w badaniu wynosiła 186 dni, zaś średnia liczba obserwacji w przeliczeniu na pacjenta 31,2. W Legendre et al. 2013 oceniono zmiany eGFR w okresie poprzedzającym leczenie i w okresie leczenia ekulizumabem w badaniach C08-002 i C08-003.¹

Do badań C10-003 i C10-004 włączano pacjentów z potwierdzoną diagnozą w zakresie aHUS, u których stwierdzono jednocześnie występowanie dowodów klinicznych

mikroangiopatii zakrzepowej. Kryteria włączenia do tych badań nie obejmowały konieczności leczenia przy pomocy infuzji lub wlewów osocza, w związku z czym do badań włączono także pacjentów o bardzo krótkim okresie manifestacji choroby. Z tego względu, danych z badań C10 nie wykorzystano do oszacowania zmiany eGFR w czasie u pacjentów leczonych standardowo. W badaniu C10-003 mediana czasu przed rozpoczęciem badania wynosiła 0,20 miesiąca, w badaniu C10-004 czas ten wynosił 0,5 miesiąca (dla porównania w badaniu C08-002 (N=17) mediana czasu od ostatniego epizodu mikroangiopatii zakrzepowej do początku badania wynosiła 0,8 miesiąca; w badaniu C08-003 mediana wynosiła 8,6 miesięcy). Tempo zmian eGFR w okresie poprzedzającym leczenie oraz w okresie leczenia nie stanowiło punktu końcowego w badaniach C10-003 i C10-004. Okres poprzedzający leczenie w badaniach C10-003 i C10-004 zdefiniowano jako trwający od ostatniego epizodu TMA lub 8 tygodni przed podaniem pierwszej dawki, przy czym służył on jedynie do oceny częstości interwencji w związku z TMA. U większości pacjentów biorących udział w badaniach C10-003 i C10-004 okres przed rozpoczęciem leczenia obejmuje czas przed pierwszą manifestacją TMA. Czynniki te sprawiają, że obserwacje eGFR w badaniach C10 nie odzwierciedlają rzeczywistych zmian tego parametru w czasie.

Przekształcenie zależności dotyczących eGFR w prawdopodobieństwa przejść dla pacjentów z BSC

Obliczony wcześniej współczynnik dla modelu „fixed” na poziomie -0,030 oznacza spadek wartości eGFR o 0,030 punktów każdego dnia (ml/min/1.73 m²), co w przeliczeniu na 182 dni (6 miesięcy) wiąże się ze spadkiem o -5,498 punktów. Zakładając równomierny rozkład pacjentów w przedziałach PChN równych 15 punktom eGFR, spadek ten przekształcono otrzymując : $|-5,498|/15 = 0,367$, a więc 36,7% ryzyko pogorszenia o jedno stadium PChN co 6 miesięcy u pacjentów leczonych poprzez wymianę osocza, dializę, i/lub przeszczep nerek. Dla porównania, zgodnie z Legendre et al. w przeliczeniu na 6-miesiący w badaniu 1 zaobserwowano poprawę o co najmniej 1 stopień PChN u 59%, zaś w badaniu 2 u 35% pacjentów.¹

Parametryzowanie przejść ze stanu PChN 5/schyłkowej niewydolności nerek do przeszczepu nerek lub śmierci

Jak wspomniano wcześniej, choć istnieją dane dotyczące śmiertelności ogólnej u pacjentów z aHUS, są one niedoskonałe ze względu na ograniczenia związane z raportowaniem w nich danych. W szczególności, brak jest danych oceniających zmiany śmiertelności u pacjentów w stanie PChN5/schyłkowa niewydolność nerek lub poddawanych dializom pochodzących z odpowiednio kontrolowanych badań. Przyjęto, że śmiertelność raportowana w

holenderskim rejestrze nefrologicznym (*Dutch Renal Registry*) odpowiada stanowi PChN 5 (zarówno w przypadku pacjentów leczonych standardowo jak i ekulizumabem).

Należy zwrócić uwagę, iż schyłkowa niewydolność nerek nie jest bezpośrednią przyczyną śmierci. Ryzyko śmierci u dializowanych pacjentów może mieć różnorodne podłoże, takie jak zawał mięśnia sercowego, kardiomiopatia, arytmia serca, zatrzymanie akcji serca, zastoinowa niewydolność serca, obrzęk płuc, choroby naczyń mózgowych, krwotok z przewodu pokarmowego, infekcje płuc, zakażenia wirusowe, zaprzestanie dializ.

Przyczyny śmierci typowe dla dializowanych pacjentów nakładają się z komplikacjami systemowymi wynikającymi z TMA wywołanej układem dopełniacza u pacjentów z aHUS. Perkins et al. (2006) zaobserwował, że częstość komplikacji wywołanych TMA jest największa w 1 roku dializ i występuje u 11,3% pacjentów z niewydolnością nerek spowodowaną aHUS, po czym w kolejnych latach ten odsetek spada do wartości około 4,5%. Dla porównania zdarzenia TMA przy braku zdiagnozowaniu aHUS występują u ok. 0,3% pacjentów rocznie.⁴⁵ Oznacza to, że około 29% pacjentów z aHUS doświadczy powikłania TMA w czasie 5 lat dializ. Zdarzenia te świadczą o działaniu aHUS i zostały uwzględnione w stanach związanych z PChN i schyłkową niewydolnością nerek w modelu.

Parametryzowanie przejść ze stanu związanego z przeszczepem do stanów PChN 5 (nieudany przeszczep), śmierć lub PChN 3a (udany przeszczep).

Model uwzględnia również częstość przeszczepów. Częstość przeszczepów dla pacjentów leczonych standardowo oparto na danych z okresu przed podaniem leczenia z badań C08-002 i C08-003. Wykonano 25 przeszczepów u 16 pacjentów spośród N=37 włączonych do badań w okresie przed rozpoczęciem leczenia (71,6 6-miesięcznych okresów), co prowadzi do oszacowania 6-miesięcznego ryzyka przeszczepu na poziomie 34,9% u pacjentów leczonych ekulizumabem w stanie PChN 5 (założono, że przeszczep możliwy jest tylko w przypadku pacjentów w tym stanie). Uwzględniono także ryzyko śmierci związane z przeszczepem równe 1,1% w skali 6-miesiący w przypadkach, w których operacja zakończyła się niepowodzeniem. Wartość ta wynika z danych POLTRASNPLANTu,⁴⁶ przy czym zgodnie z opinią eksperta klinicznego założono że wartość ta jest o 25% wyższa w przypadku pacjentów z aHUS.

Uwzględnienie zwiększonego ryzyka śmierci związanego z aHUS

Jak już wspomniano, model uwzględnia możliwość pogorszenia stanu zdrowia pacjenta poprzez przejścia przez kolejne stadia PChN do schyłkowej niewydolności nerek, a następnie do śmierci. Należy jednak zaznaczyć, że aHUS nie upośledza jedynie funkcjonowania nerek, lecz powoduje także zagrażające życiu komplikacje natury

neurologicznej, sercowo-naczyniowej i ze strony przewodu pokarmowego. Dodatkowe zwiększone ryzyko śmierci dotyczy pacjentów leczonych standardowo.

Zwiększone ryzyko śmierci niewynikające z upośledzenia funkcjonowania nerek oparto na danych z Coppo et al. (2010), dotyczących kohorty N=54 pacjentów z aHUS (zdefiniowanego jako aktywność ADAMTS13 powyżej 10% przy obecności TMA), które wskazują że 13% (7/54) pacjentów zmarło po średnim okresie obserwacji wynoszącym 17,8 miesiąca.⁴¹ W ramieniu BSC, jeśli nie ma zwiększonego ryzyka zgonu (pacjenci ci umierają z powodu PChN), nie zwiększono ryzyka zgonu.

Uwzględnienie populacyjnego ryzyka śmierci

Śmiertelność charakterystyczną dla wieku oparto na polskich tablicach trwania życia wg danych GUS (źródło: Tablice trwania życia dla Polski. 'Tablica trwania życia 2013-mężczyźni' i 'Tablica trwania życia 2013-kobiety' - źródło: GUS. Oczekiwana długość życia w 2013. <http://stat.gov.pl>). Dane te znajdują w arkuszu 'Bmortality' w elektronicznej wersji modelu.

6.5.1 Wyniki w zakresie parametrów klinicznych

Model pozwala na oszacowanie czasu spędzonego w stanach PChN 0-1-2, PChN 3-4 i schyłkowej niewydolności nerek, jak również w stanie związanym z przeszczepem nerek. Obliczane są także lata życia i zyskane lata życia.

Wyniki

Model szacuje wyniki w zakresie zyskanych lat życia, QALY i kosztów zgodnie z informacjami przedstawionymi w tabeli poniżej.

Tabela 7. Wyniki szacowane w modelu ekonomicznym dla ekulizumabu.

Korzyści (całkowite bądź inkrementalne)	
Zyskane lata życia	Ekulizumab i BSC Mediana przeżycia (lata od urodzenia)
	Ekulizumab i BSC Mediana przeżycia (lata od diagnozy)
	Ekulizumab i BSC Total całkowite zyskane lata życia
QALY	Ekulizumab

Koszty	Opieka standardowa
	Inkrement QALY
	Ekulizumab: bezpośrednie koszty medyczne
	Opieka standardowa: bezpośrednie koszty medyczne
	Inkrementalne koszty medyczne

6.5.2 Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami

Podsumowanie prawdopodobieństw przejść przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Prawdopodobieństwa przejść.

Prawdopodobieństwo przejścia	Wartość	Podstawa (w tym źródło)
Ekulizumab: przejścia PChN	Odpowiednie matryce przejść	Patrz tabela "Matryca przejść dotycząca rozwoju choroby ocenianej wg stadiów PChN dla pacjentów leczonych ekulizumabem, uzyskana w oparciu o efekty leczenia zaobserwowane pomiędzy początkiem badania a tygodniem 26 (wszystkie badania)". Patrz także rozdział zatytułowany "Skuteczność ekulizumabu".
Ekulizumab: przejście z SNN do przeszczepu nerek	0%	Nie wykonano żadnych niezaplanowanych wcześniej przeszczepów.
Ekulizumab: przejście z PChN 5/SNN do śmierci	10,0%	Śmiertelność skorygowana wiekiem z holenderskiego rejestru nefrologicznego (Registratie Nierfunctieervanging Nederland) 2011. Dostęp: https://www.renine.nl/page?id=home&lang=en .
Ekulizumab: zwiększone ryzyko śmierci	0%	Nie stwierdzono zgonu żadnego z 37 pacjentów biorących udział w badaniu w I roku obserwacji (Legendre et al. ¹); model zakłada, że 4% pacjentów leczonych ekulizumabem umrze po roku w stanie schyłkowej niewydolności nerek przy braku zwiększonego ryzyka śmierci związanego z TMA.
BSC: zwiększone ryzyko śmierci (oprócz stanu przeszczep/SNN), 6 miesięcy leczenia	4,0%	Coppo et al., 2010, ⁴¹ wszyscy pacjenci
BSC: Prawdopodobieństwo spadku wartości eGFR o 15 punktów, 6 miesięcy leczenia	36,7%	Analiza danych z okresu przed rozpoczęciem leczenia z badań C08-002 i 003.
BSC: Prawdopodobieństwo spadku wartości eGFR o 30	0,0%	Analiza danych z okresu przed rozpoczęciem leczenia z badań C08-002 i 003.

punktów, 6 miesięcy leczenia		
BSC: prawdopodobieństwo przeszczepu nerek w stanie SNN	34,9%	Okres przed rozpoczęciem leczenia, C08-002 i C08-003.
BSC: prawdopodobieństwo udanego przeszczepu	25,0%	Legendre et al NEJM 2013; ¹ Zuber, Nat Rev Nephrol 2011; ⁴⁷ Le Quintrec M, J Transplant 2013; Noris et al 2010 ¹²
BSC: prawdopodobieństwo śmierci związanej z przeszczepem	1,3%	dane POLTRANSPLANT (2014), Założono, że śmiertelność u pacjentów z aHUS jest dodatkowo zwiększona o 25% w stosunku do danych z rejestru (opinia polskiego eksperta klinicznego)
BSC: prawdopodobieństwo śmierci związanej ze schyłkową niewydolnością nerek	9,9%	Polski Rejestr Nefrologiczny (dane dla 2011, komunikacja z KOLs), Założono, że śmiertelność u pacjentów z aHUS jest dodatkowo zwiększona o 25% w stosunku do danych z rejestru (opinia polskiego eksperta klinicznego)
Ekulizumab i Śmiertelność ogólna	BSC: Zmienna populacji	Zależne od wieku, na bazie polskich tablic przeżycia (dane GUS) ⁴⁴

6.5.3 Pierwotny rozkład pacjentów pomiędzy stanami

Jak opisano w rozdziale "Parametry", w modelowaniu pierwszego roku wykorzystano rozkład pomiędzy stanami PChN 0, 1, 2, 3a, 3b, 4, i 5 wynikający z każdego miesiąca obserwacji z badań. Dla pierwszego i drugiego okresu 6-miesięcznego udział pacjentów w każdym ze stanów PChN stanowi średnią z obserwacji zbieranych co miesiąc w badaniach (tj. dla miesięcy 1-6 oraz 7-12).

6.5.4 Użyteczność stanów zdrowia

Jakość życia

Przyjęto, że jakość życia pacjentów leczonych standardowo będzie się pogarszać wraz z upływem czasu do momentu włączenia leczenia ekulizumabem. Ubytek ten wyrażony jest w modelu poprzez spadek poziomu eGFR i związane z nim przejście do cięższych stanów PChN, w tym schyłkowej niewydolności nerek, które z kolei wiążą się z niższą jakością życia. Założono, że podstawowa jakość życia w obrębie poszczególnych stanów zdrowia pacjentów otrzymujących ekulizumab i opiekę standardową jest taka sama, a różnice w wartościach użyteczności wynikają z aktywności TMA lub jej braku, oraz leczenia poprzez

wymianę osocza prowadzonego u pacjentów otrzymujących terapię standardową (tabela 9).

Średnią zmianę wartości użyteczności w obu badaniach przedstawiono w tabeli 2 w Legendre et al. 2013 (wg kwestionariusza EQ-5D).¹ W analizie podstawowej założono, że przyrost wartości użyteczności jest jednakowy dla wszystkich stanów. Dla okresu 64 tygodni przyjęto inkrement równy 0,208 wynikający z przedstawionego w poniższej tabeli obliczenia średniej. Warto zauważyć, że chociaż obliczenia dotyczą okresu 64 tygodni, wartość ta zbliżona jest do wartości dla 26 tygodnia (0,201) z publikacji Legendre 2013, a także, że efekt ten widoczny jest przed końcem 3 miesiąca w badaniu C08-003 oraz 1 miesiąca w badaniu C08-002, co pozwala na założenie, że pojawia się on w grupie otrzymującej ekulizumab w ciągu pierwszych 6 miesięcy i utrzymuje w dalszym okresie.¹ W analizie podstawowej przyjęto inkrement wartości użyteczności w wysokości 0,208; odchylenie standardowe z tabeli 2 w Legendre et al. 2013 oraz rozkład normalny wykorzystano w probabilistycznej analizie wrażliwości tej zmiennej.¹

Tabela 9. Inkrement wartości użyteczności w grupach ekulizumabu w stosunku do grupy leczonej standardowo.

	Zmiana wartości EQ-5D pomiędzy początkiem badania a tygodniem 64 (a) [średnia (SD)]	Wielkość próby (b)	(a*b)
Badanie 1 (C08-002)	0,30 (0,05)*	17*	0,138
Badanie 2 (C08-003)	0,13 (0,025)*	20*	0,070
	37		Σ(a*b)
Inkrement związany z ekulizumabem dla wszystkich stanów			0,208

*Opublikowane w Legendre et al. 2013, tabela 2.1

W idealnej sytuacji, model przypisywałby linii BSC wartości wyjściowe EQ-5D z Legendre et al., 2013 i dodawał do nich inkrement 0,208. Wartości wyjściowe przypisane poszczególnym stadiom PChN przedstawiono w tabeli 10.

Tabela 10. Wyjściowe wartości użyteczności z badań C08-002 i C08-003 (pacjenci leczeni standardowo)

Stan w modelu	Wartości użyteczności (inkrement roczny)
PChN 0, 1, 2	0,845
PChN 3a, 3b, 4	0,722
SNN	0,558

Uwzględnienie inkrementu 0,208 w stanie PChN 0-2 dałoby wartość wyższą niż 1. Dlatego też, w celu oszacowania wartości dla BSC, od wartości dla 52 tygodnia otrzymanej w grupie ekulizumabu odjęto inkrement 0,208. W tabeli 11 zestawiono wartości użyteczności uzyskane w grupie ekulizumabu, przyjęte w analizie podstawowej.

Tabela 11. Wartości użyteczności uzyskane w tygodniu 52 wśród pacjentów leczonych ekulizumabem w badaniach 002 i 003

Stan w modelu	Wartości użyteczności (inkrement roczny)
PChN 0, 1, 2	1,000
PChN 3a, 3b, 4	0,870
SNN	0,867

Te same wartości pomniejszone o 0,208 wykorzystano w analizie podstawowej dla modelowania linii BSC, zgodnie z poniższą tabelą.

Tabela 12. Wartości użyteczności dla linii BSC (wartości z linii ekulizumabu z tygodnia 52 z badań C08-002 i C08-003 pomniejszone o dekrement 0.208)

Stan w modelu	Wartość użyteczności (inkrement roczny)
PChN 0, 1, 2	0,792
PChN 3a, 3b, 4	0,662
SNN	0,659

Pacjentom z linii BSC i ekulizumabu przypisano zatem różne wartości użyteczności dla takich samych stadiów PChN. Należy mieć na uwadze, iż u pacjentów w grupie BSC nie jest leczona choroba będąca przyczyną objawów, co sprawia że zakłada się u nich wysoki odsetek powikłań związanych z TMA.

Jakość życia związana z przeszczepami

Po jednym cyklu spędzonym w stanie przeszczepu nerek, pacjenci, u którzy operacja zakończyła się pomyślnie przechodzą do stanu PChN 3a (przypisuje im się wartość dla stanu PChN 3a). W dużym badaniu oceniającym stan 4,488 pacjentów po przeszczepie, u których nie stwierdzono aHUS, średni eGFR po 3 miesiącach od przeszczepu wynosiła 51,2

ml/min/1,73m², 60% pacjentów utrzymało stan PChN 3 po 12 miesiącach od przeszczepu.⁴⁸

Zdarzenia niepożądane

Ekulizumab jest bardzo dobrze tolerowany. Zaobserwowane zdarzenia niepożądane miały łagodne bądź średnie nasilenie. W badaniach klinicznych najczęściej (>5% pacjentów) raportowano ból głowy, zawroty głowy, nudności i gorączka. Chociaż zdarzenia niepożądane wystąpiły niemalże u wszystkich uczestników badań, jedynie kilka z nich uznano za powiązane z podawanym leczeniem.

W dwóch badaniach prospektywnych przeprowadzonych u pacjentów z aHUS jedynie w jednym przypadku stwierdzono zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, przy czym zdarzenie to było niezwiązane z podawanym lekiem. Profil bezpieczeństwa ekulizumabu wśród pacjentów z aHUS jest zatem zgodny z profilem raportowanym dla pacjentów z PNH.

Warto zwrócić uwagę, że u pacjentów leczonych standardowo nigdy nie oceniano zdarzeń niepożądanych w podobny sposób. Nie przeprowadzono badania klinicznego oceniającego częstość zdarzeń niepożądanych (lub innych punktów końcowych) u pacjentów z aHUS poddawanych wymianie osocza, wlewom osocza, dializom, przeszczepom nerek u pacjentów. Dane z badania Legendre et al. dotyczące BSC analizowane były retrospektywnie, w związku z czym nie raportowano zdarzeń niepożądanych tak jak miałyby to miejsce w badaniu klinicznym.¹ Natomiast w przypadku pacjentów poddawanych wlewom lub wymianie osocza ciężkie i częste zdarzenia niepożądane były rejestrowane bez względu na wskazanie.

Ze względu na łagodną naturę zdarzeń niepożądanych w przypadku ekulizumabu oraz brak dokładnych danych z badań klinicznych w przypadku BSC, w modelu pominięto zdrowotne i kosztowe skutki działań niepożądanych.

Populacja wchodząca do modelu odpowiada tej zdefiniowanej przez EMA. W analizie podstawowej przyjęto na podstawie badań klinicznych średni wiek pacjentów równy 28 lat. Inne wartości wieku pacjentów oceniano w analizie wrażliwości.

6.5.5 Parametry kosztowe

Bezpośrednie koszty medyczne podzielono na koszty związane ze stanem zdrowia pacjenta, substancjami czynnymi i samą terapią.

Parametry kosztowe w modelu opisano w rozdziałach poniżej. Obliczenia kosztu szczepionki na *Neisseria meningitides* oparto na danych z indeksu leków (<http://indeks.mp.pl/leki/>). Podstawą oszacowania innych kosztów były publicznie dostępne zasoby NFZ i opinie ekspertów klinicznych

6.5.5.1 Koszt ekulizumabu

Koszty leczenia ekulizumabem obejmują: koszt substancji czynnej, koszt programu lekowego, koszt podania ekulizumabu, koszt szczepień, koszt monitorowania leczenia w ramach programu lekowego i koszt stanu zdrowia.

6.5.5.1.1 Koszt substancji czynnej

W analizie bez uwzględnienia schematu podziału ryzyka (RSS), cena zbytu netto 1 fiolki ekulizumabu (300 mg) jest równa ██████ zł, cenę obliczono w oparciu o wartość ██████ po przeliczeniu na Polską walutę – złoty, przyjmując średni kurs EUR/PLN równy 4,25 (średni kurs z dwóch lat [4,38] oraz prognozę Goldmana Sachsa na następnych 12 miesięcy [4,22]). Założono +8% podatek VAT i ██████ marżę hurtową, co w efekcie końcowym daje cenę za 1 fiolkę równą ██████ zł.

Tabela 13. Cena ekulizumabu bez uwzględnienia schematu podziału ryzyka.

Opakowanie	Cena producenta, PLN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa, PLN	Cena detaliczna, PLN
1 fiolka (300 mg)	██████	██████	██████	██████

Roczny koszt ekulizumabu związany jest z niejednakowymi się dawkami indukcyjną i podtrzymującą. Indukcja leczenia trwa maksymalnie 4 tygodnie, jednak ze względu na 6-miesięczny cykl modelu koszty leczenia obliczono wspólnie dla fazy indukcyjnej i podtrzymującej.

Dawkowanie ekulizumabu zależy od wagi pacjenta i fazy leczenia. Wielkość dawki w zależności od wagi zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Dawka ekulizumabu ze względu na dawkę i fazę leczenia.

Masa ciała pacjenta	Faza indukcyjnej	Faza podtrzymująca
5 - <10 kg	300 mg x 1/tydzień	300 mg w tygodniu 2; potem 300mg raz na 3 tygodnie

10 - <20 kg	600 mg x 1/tydzień	300 mg w tygodniu 2; potem 300mg raz na 2 tygodnie
20 - <30 kg	600 mg x 2/tydzień	600 mg w tygodniu 3; potem 600mg raz na 2 tygodnie
30 - <40 kg	600 mg x 2/tydzień	900 mg w tygodniu 3; potem 900mg raz na 2 tygodnie
≥40 kg	900 mg x 4/tydzień	1200 mg w tygodniu 5; potem 1200mg raz na 2 tygodnie

Źródło: zarejestrowane przez EMA dawki we wskazaniu aHUS (SmPC 2014)

Koszty ekulizumabu w okresie 6-miesięcznym zestawiono dla 5 różnych grup dawkowania w tabeli poniżej.

Tabela 15. Koszty ekulizumabu dla różnych grup wagowych

Waga pacjenta	Ilość fiolek w indukcji	Ilość fiolek w podtrzymaniu leczenia	Koszty fazy indukcyjnej	Koszty fazy podtrzymującej
5 - <10kg	10	8	████████	████████
10 - <20kg	15	13	████████	████████
20 - <30kg	28	26	████████	████████
30 - <40kg	40	39	████████	████████
≥40 kg	56	52	████████	████████

Podział pacjentów w zależności od wieku oszacowano na podstawie danych europejskich dotyczących zużycia ekulizumabu u pacjentów z aHUS. Dla uproszczenia założono, że pacjenci poniżej 18 roku życia ważą mniej niż 40 kg, chociaż zdrowi ludzie w wieku 13-18 lat zwykle ważą więcej niż 40 kg, podczas gdy pacjenci z aHUS i nieprawidłowym funkcjonowaniem nerek prawdopodobnie ważą mniej niż zdrowe dzieci w tym samym wieku.

Podział pacjentów w zależności od wagi przedstawiono w tabeli poniżej. Założono, że ██████ pacjentów waży ponad 40 kg i tym samym otrzymuje najwyższą dawkę ekulizumabu. Pozostałe ██████ to pacjenci pediatryczni.

Tabela 16. Podział pacjentów w zależności od wagi

Masa ciała pacjentów	Podział pacjentów w zależności od wagi
Dzieci, 5-10kg	████████
Dzieci, 10 -<20kg	████████
Dzieci, 20 -<30kg	████████
Dzieci, 30 -<40kg	████████
Waga pacjentów dorosłych (>40kg)	████████

Schemat dawkowania opiera się na wadze w grupie przy rozpoczęciu leczenia. W każdej kategorii dawkowania przyjęto początkowy wiek, co odpowiada punktowi środkowemu zakresu wagi w danej grupie.

W miarę starzenia się grupy, wzrostu wagi i przechodzenia kolejnych cykli fazy podtrzymującej zmieniają się koszty. Średni koszt ekulizumabu na pacjenta w przeliczeniu na 6 miesięcy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Średni koszt ekulizumabu na pacjenta w pierwszym cyklu.

	Faza indukcji	Faza podtrzymująca
Fiolki	■	■
Koszt ekulizumabu na pacjenta	■	■

Źródło: Arkusz 'ecu dose table' w modelu.

6.5.5.1.2 Koszt kwalifikacji do programu lekowego

Koszt kwalifikacji do programu lekowego oszacowano na podstawie Załącznika nr 1 do Zarządzenia nr 21/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2015.⁴⁹ Zgodnie z Zarządzeniem, kwalifikacji i weryfikacji leczenia w chorobach ultrarazadkich przyznano 6,25 punktów. Wycenę jednego punktu oparto na danych pochodzących z informatora NFZ o zawartych umowach (medianę wartości jednego punktu wyliczono na podstawie danych pochodzących z 16 ośrodków (z różnych województw) o najwyższej sumarycznej kwocie zobowiązań) – patrz rozdział 11.4.

Koszt kwalifikacji do program lekowego przedstawiono w tabeli poniżej. Koszt kwalifikacji do programu lekowego oszacowano na **318,75 zł** zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej (koszt całkowicie pokrywany przez NFZ).

Tabela 18. Koszt kwalifikacji do programu lekowego.

Kod świadczenia	Liczba punktów	Wycena jednego punktu, PLN	Koszt jednostkowy dla NFZ, PLN	Odsetek pacjentów, %	Koszt kwalifikacji z persp. NFZ, PLN	Koszt kwalifikacji z persp.wspólnej, PLN
5.08.07.0000007	6.25	51	318,75	100%	318,75	318,75

6.5.5.1.3 Koszt podania ekulizumabu

Koszt podania ekulizumabu oszacowano na podstawie Załącznika nr 1 do Zarządzenia nr 21/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2015.⁴⁹ Zgodnie z Zarządzeniem, hospitalizacji związanej z wykonaniem programu u dzieci przyznano 10 punktów, natomiast hospitalizacji związanej z wykonaniem programu u dorosłych przyznano 9 punktów. Wycenę jednego punktu oparto na danych pochodzących z informatora NFZ o zawartych umowach (medianę wartości jednego punktu wyliczono na podstawie danych pochodzących z 16 ośrodków (z różnych województw) o najwyższej sumarycznej kwocie zobowiązań) – patrz rozdział 11.4. Bazując na opinii ekspertów klinicznych ([REDACTED]) wszyscy pacjenci będą otrzymywać lek w ramach hospitalizacji.

Koszt podania ekulizumabu przedstawiono w tabeli poniżej. Koszt podania pojedynczej dawki ekulizumabu oszacowano na [REDACTED] zł zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej (koszt całkowicie pokrywany przez NFZ).

Tabela 19. Koszt podania ekulizumabu.

Kod świadczenia	Nazwa	Liczba punktów	Wycena jednego punktu, PLN	Koszt jednostkowy dla NFZ, PLN	Odsetek dorosłych i dzieci z aHUS % [†]	Koszt podania ekulizumabu z persp. NFZ, PLN	Koszt podania ekulizumabu z persp. wspólnej PLN
Podanie ekulizumabu w ramach hospitalizacji (100% pacjentów)*							
5.08.07.0000001	Hospitalizacja w programie u dorosłych	9	52	468	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5.08.07.0000002	Hospitalizacja w programie u dzieci	10	52	520	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* odsetek pacjentów według opinii ekspertów klinicznych - [REDACTED]

† odsetek dorosłych i dzieci z aHUS opracowano na podstawie danych dotyczących rozpowszechnienia aHUS w Polsce.

6.5.5.1.4 Koszt szczepień

Terapii ekulizumabem nie można rozpocząć u pacjentów z aHUS:

- z niewyleczonym zakażeniem *Neisseria meningitidis*,

- którzy nie mają aktualnego szczepienia przeciwko *Neisseria meningitidis* lub nie otrzymują zapobiegawczo odpowiednich antybiotyków przez 2 tygodnie po zaszczepieniu.

Ze względu na mechanizm działania, stosowanie ekulizumabu zwiększa podatność pacjentów na zakażenie dwoinkami zapalenia opon mózgowych (*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 na co najmniej 2 tygodnie przed podaniem ekulizumabu. Zdecydowanie zaleca się tetrawalentne szczepionki przeciwko serotypom A, C, Y i W135, w miarę możliwości szczepionki skoniugowane.⁵⁰

Koszt szczepionki przeciw *Neisseria meningitidis* oszacowano na podstawie indeksu leków (<http://indeks.mp.pl/leki/>). Pod uwagę wzięto tylko zalecane w ChPLU szczepionki przeciwko serotypom. Średni koszt szczepionki przeciw *Neisseria meningitidis* przedstawiono w tabeli poniżej. Szczepionka przeciw *Neisseria meningitidis* nie jest w Polsce refundowana, koszt szczepionki ponosi tylko pacjent, dlatego koszt szczepionki przeciw *Neisseria meningitidis* z perspektywy NFZ będzie równy **0 zł** a z perspektywy wspólnej **168,00 zł**.

Założono, że szczepionka będzie podana w ramach wizyty u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, nie wiąże się to z dodatkowymi kosztami.

Tabela 20. Koszt szczepionki przeciw *Neisseria meningitidis*.

Nazwa handlowa	Koszt szczepionki dla NFZ (PLN)	Koszt szczepionki dla pacjenta (PLN)	Koszt szczepionki z persp. wspólnej (PLN)
Szczepionka przeciw <i>Neisseria meningitidis</i> C, sprzężona			
Meningitec	0	138,40	138,40
NeisVac-C	0	157,65	157,65
Szczepionka przeciw <i>Neisseria meningitidis</i> A + szczepionka przeciw <i>Neisseria meningitidis</i> C			
MENINGO A+C	0	135,26	135,26
Szczepionka przeciw <i>Neisseria meningitidis</i> A + szczepionka przeciw <i>Neisseria meningitidis</i> C + szczepionka przeciw <i>Neisseria meningitidis</i> W135 + szczepionka przeciw <i>Neisseria meningitidis</i> Y			
Menveo	0	205,11	205,11
Nimenrix	0	236,29	236,29

Nazwa handlowa	Koszt szczepionki dla NFZ (PLN)	Koszt szczepionki dla pacjenta (PLN)	Koszt szczepionki z persp. wspólnej (PLN)
Średni koszt szczepionki	0	168,00	168,00

6.5.5.1.5 Koszt monitorowania leczenia w ramach programu lekowego

Oszacowanie kosztów monitorowania leczenia ekulizumabem pacjentów z aHUS w ramach programu lekowego oparto na średnim koszcie monitorowania chorób ultrazadkich z innych programów lekowych. Zgodnie z Załącznikiem nr 2 do Zarządzenia nr 21/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2015, średnia liczba punktów dla monitorowania leczenia chorób ultrazadkich wynosi 44,95 pkt. Wycenę jednego punktu oparto na danych pochodzących z informatora NFZ o zawartych umowach (mediana wartości jednego punktu wyliczono na podstawie danych pochodzących z 16 ośrodków (z różnych województw) o najwyższej sumarycznej kwocie zobowiązań) – patrz rozdział 11.4.

Koszt monitorowania leczenia ekulizumabem przedstawiono w tabeli poniżej. Koszt rocznego monitorowania leczenia ekulizumabem oszacowano na **2 337,64 zł** zarówno dla perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej.

Tabela 21. Roczne koszty monitorowania leczenia ekulizumabem.

Kod świadczenia	Nazwa	Liczba punktów	Średnia liczba punktów	Wycena jednego punktu, PLN	Koszt monitorowania z persp.NFZ i wspólnej, PLN
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 II	46	44,95	52	2 337,64*
5.08.08.0000033	Mukopolisacharydoza VI	45			
5.08.08.0000067	Choroba Gauchera typu I.	27			
5.08.08.0000069	Niemowlęca nefropatyczna cystynoza	75			
5.08.08.0000075	Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10	26			

Kod świadczenia	Nazwa	Liczba punktów	Średnia liczba punktów	Wycena jednego punktu, PLN	Koszt monitorowania z persp.NFZ i wspólnej, PLN
5.08.08.0000076	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)* Leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego sildenafilem i epoprostenolem (TNP) (ICD-10 I27, I27.0) - dorośli*	108			
5.08.08.0000077	Leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego sildenafilem i epoprostenolem (TNP) (ICD-10 I27, I27.0) - dorośli*	18			

* u pacjentów leczonych przeciętnie pół roku założono połowę kosztów.

6.5.5.2 Koszt stanów zdrowia

Inne bezpośrednie koszty zasobów medycznych obejmują m.in. koszt stanu zdrowia pacjentów. Koszty te dla pacjentów leczonych ekulizumabem uwzględnione są zgodnie z ich średnim rozpowszechnieniem w ciągu dwóch pierwszych lat wśród żywych pacjentów w modelu efektywności kosztów (bez PChN, PChN 1-2, PChN 3-4, SNN, przeszczep nerki i PChN 3 po przeszczepie).

6.5.5.2.1 Koszt opieki bez PChN

Według opinii ekspertów, pacjenci bez PChN nie wymagają żadnej dodatkowej opieki medycznej (koszty równe są **0 zł** zarówno dla perspektywy NFZ, jak i perspektywy wspólnej).

6.5.5.2.2 Koszt opieki dla PChN 1-2

Koszt PChN stadium 1-2 przyjęto zgodnie z opinią ekspertów klinicznych. Wykorzystanie zasobów według opinii eksperta klinicznego przedstawiono w poniższej tabeli. Koszt wizyt specjalistycznych oszacowano na podstawie Załącznika nr 5a do Zarządzenia nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014.⁵¹ Założono, że wizyty u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) nie generują żadnych kosztów, ze względu na rozliczenia opieki zdrowotnej poprzez roczną stawkę kapitulacyjną, czyli kwotę, jaką lekarze POZ otrzymują za jednego pacjenta pozostającego pod ich opieką. Wycenę jednego punktu oparto na danych pochodzących z informatora NFZ o zawartych

umowach (mediana wartości jednego punktu wyliczono na podstawie danych dotyczących ambulatoryjnej opieki specjalistycznej dotyczącej nefrologii i hematologii pochodzących z 16 ośrodków (z różnych województw) o najwyższej sumarycznej kwocie zobowiązań).

Koszt wizyt specjalistycznych PChN 1-2 przedstawiono w tabeli poniżej. Roczny koszt wizyt specjalistycznych PChN stadium 1-2 oszacowano na **884,77 zł** zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej (brak współpłacenia za świadczenia).

Tabela 22. Koszt wizyt specjalistycznych dla PChN 1-2 w przeliczeniu na rok.

Nazwa	Liczba punktów	Wycena jednego punktu, PLN	Ilość rocznie, n [†]	Koszt monitorowania z persp. NFZ (PLN)	Koszt monitorowania z persp. wspólnej (PLN)
Dorośli					
W 12 Świadczenia specjalistyczne 2-go typu	7	9,63 ^{††}	5	336,88	336,88
Dzieci					
W 12 Świadczenia specjalistyczne 2-go typu	7	9,25 ^{†††}	6,5	420,88	420,88
W 17 Świadczenia specjalistyczne 7-go typu	10	9,25 ^{†††}	3,5	323,75	323,75
W 13 Świadczenia specjalistyczne 3-go typu	13	9,25 ^{†††}	2	240,50	240,50
Scyntygrafia nerek (5.03.00.0000012)	28	10,00	1	280,00	280,00
Średni (wynik ważony wg struktury wiekowej) roczny koszt wizyt specjalistycznych PChN 1-2				884,77	884,77

[†] według opinii ekspertów klinicznych; ^{††} średnia wartość jednego punktu – według opinii eksperta 50% procedur realizowanych jest w hematologii i 50% w nefrologii; ^{†††} średnia wartość jednego punktu – według opinii eksperta 100% procedur realizowanych jest w nefrologii.

Większość pacjentów z aHUS dotkniętych PChN cierpi na nadciśnienie i z tego powodu otrzymuje leczenie towarzyszące obejmujące środki hipotensyjne. Średni, roczny koszt środków hipotensyjnych, przypadających na jednego pacjenta oszacowano na podstawie opinii ekspertów (rekomendowane dawki) oraz informacji o liczbie refundowanych leków przez NFZ w 2015⁵² - patrz tabela poniżej.

Tabela 23. Średni roczny koszt leczenia towarzyszącego (pacjenci z aHUS z PChN 1-2).

Grupa leków	Dawka [†]	Roczny koszt leku przypadający na pacjenta z persp. NFZ (PLN) ^{†††}	Roczny koszt leku przypadający na pacjenta z persp. wspólnej (PLN) ^{†††}
ACE-I	2/1	53,32/26,66	190,54/95,27

Grupa leków	Dawka†	Roczny koszt leku przypadający na pacjenta z persp. NFZ (PLN) †††	Roczny koszt leku przypadający na pacjenta z persp. wspólnej (PLN) †††
ARB	0/1	0/119,53	0/202,58
CCB	2/1	118,28/59,14	245,19/122,6
Diuretyki	1/0,5	62,09/31,05	123,89/61,95
Beta-blokery	0,33/0,16	25,04/12,52	73,18/36,59
Inhibitory reduktazy HMG-CoA	0,67/0	46,42/0	124,85/0
Średni (wynik ważony wg struktury wiekowej) roczny koszt leczenia towarzyszącego		271,95	616,78

†DDD w populacji dorosłych/dzieci – na podstawie opinii ekspertów; †† populacja dorosłych/dzieci.

Całkowity, roczny koszt stanu zdrowia PChN 1-2 przypadający na jednego pacjenta przedstawiono w tabeli poniżej. Oszacowano, że wyniesie on [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] z perspektywy wspólnej.

Tabela 24. Całkowity koszt stanu zdrowia PChN 1-2.

Zasoby opieki zdrowotnej	Roczny koszt przypadający na pacjenta z persp. NFZ (PLN)	Roczny koszt przypadający na pacjenta z persp. wspólnej (PLN)
Wizyta specjalistyczna	884,77	884,77
Leczenie towarzyszące	271,95	616,78
Średni (wynik ważony wg struktury wiekowej) roczny koszt leczenia stanu zdrowia PChN 1-2	[REDACTED]	[REDACTED]
Całkowity koszt stanu zdrowia PChN 1-2 – dorośli	642,03	1 094,53
Całkowity koszt stanu zdrowia PChN 1-2 – dzieci	1 514,02	1 784,10

6.5.5.2.3 Koszt opieki dla PChN 3-4

Koszt PChN stadium 3-4 przyjęto zgodnie z opinią ekspertów klinicznych. Wykorzystanie zasobów według opinii eksperta klinicznego przedstawiono w poniższej tabeli. Koszt wizyt specjalistycznych oszacowano na podstawie Załącznika nr 5a do Zarządzenia nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014.⁵¹ Założono, że wizyty u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) nie generują żadnych kosztów, ze względu na rozliczenie opieki zdrowotnej poprzez roczną stawkę kapitacyjną, czyli kwotę, jaką lekarze POZ otrzymują za jednego pacjenta pozostającego pod ich opieką. Wycenę jednego punktu oparto na danych pochodzących z informatora NFZ o zawartych umowach (medianę wartości jednego punktu wyliczono na podstawie danych dotyczących

ambulatoryjnej opieki specjalistycznej dotyczącej hematologii i nefrologii pochodzących z 16 ośrodków (z różnych województw) o najwyższej sumarycznej kwocie zobowiązań).

Koszt wizyt specjalistycznych PChN 3-4 przedstawiono w tabeli poniżej. Roczny koszt wizyt specjalistycznych przy stadium PChN 3-4 oszacowano na **905,92 zł**, zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej (brak współpłacenia za świadczenia).

Tabela 25. Roczny koszt wizyt specjalistycznych dla PChN 3-4.

Nazwa	Liczba punktów	Wycena jednego punktu, PLN	Ilość rocznie, n [†]	Koszt monitorowania z persp. NFZ (PLN)	Koszt monitorowania z persp. wspólnej (PLN)
Dorośli					
W 12 Świadczenia specjalistyczne 2-go typu	7	9,25 ^{††}	6	388,50	388,50
Dzieci					
W 12 Świadczenia specjalistyczne 2-go typu	7	9,25 ^{††}	6,5	420,88	420,88
W 17 Świadczenia specjalistyczne 7-go typu	10	9,25 ^{††}	3,5	323,75	323,75
W 13 Świadczenia specjalistyczne 3-go typu	13	9,25 ^{††}	2	240,50	240,50
Scyntygrafia nerek (5.03.00.0000012)	28	10,00	1	280,00	280,00
Średni (wynik ważony wg struktury wiekowej) roczny koszt wizyt specjalistycznych PChN 3-4				905,92	905,92

[†] według opinii ekspertów klinicznych; ^{††} średnia wartość jednego punktu – według opinii eksperta 100% procedur realizowanych jest w nefrologii.

Większość pacjentów z aHUS dotkniętych PChN cierpi na nadciśnienie i z tego powodu otrzymuje leczenie towarzyszące, obejmujące środki hipotensyjne. Średni, roczny koszt środków hipotensyjnych przypadający na jednego pacjenta oszacowano na podstawie opinii ekspertów (rekomendowane dawki) oraz według informacji o liczbie refundowanych leków przez NFZ w 2014⁵² - patrz tabela poniżej.

Tabela 26. Średni, roczny koszt leczenia towarzyszącego (pacjenci z aHUS w stadium PChN 3-4).

Grupa leków	Dawka [†]	Roczny koszt leku przypadający na pacjenta z persp. NFZ (PLN) ^{††}	Roczny koszt leku przypadający na pacjenta z persp. wspólnej (PLN) ^{††}
ACE-I	2/1	53,32/26,66	190,54/95,27
ARB	0/1	0/119,53	0/202,58
CCB	2/1	118,28/59,14	245,19/122,6

Grupa leków	Dawka [†]	Roczny koszt leku przypadający na pacjenta z persp. NFZ (PLN) ^{††}	Roczny koszt leku przypadający na pacjenta z persp. wspólnej (PLN) ^{††}
Diuretyki	0,75/0,375	3,74/1,87	32,94/16,47
Beta-blokery	0,5/0,25	37,56/18,78	109,77/54,88
Inhibitory reductazy HMG-CoA	0,5/0	34,82/0	93,64/0
Węglan wapnia strącony	3 g/1,5 g	0/0	771,93/385,97
Wit. D	0,25 µg	5,84/5,84	38,11/38,11
ESA (środki stymulujące erytropoezę) ^{†††}		0/151,73	0/151,73
Średni (wynik ważony wg struktury wiekowej) roczny koszt leczenia towarzyszącego		330,28	1237,45

[†]DDD w populacji dorosłych/dzieci – na podstawie opinii ekspertów; ^{††} populacja dorosłych/dzieci; ^{†††} tylko około 4% populacji dziecięcej – na podstawie opinii ekspertów.

Całkowity, roczny koszt stanu zdrowia PChN 3-4 przypadający na jednego pacjenta przedstawiono w tabeli poniżej. Oszacowano, że z perspektywy NFZ wyniesie on ██████████ PLN, a z perspektywy wspólnej ██████████ PLN.

Tabela 27. Całkowity koszt stanu zdrowia PChN 3-4.

Zasoby opieki zdrowotnej	Roczny koszt przypadający na pacjenta z persp. NFZ (PLN)	Roczny koszt przypadający na pacjenta z persp. wspólnej (PLN)
Wizyta specjalistyczna	905,92	905,92
Leczenie towarzyszące	330,28	1237,45
Średni (wynik ważony wg struktury wiekowej) roczny koszt leczenia stanu zdrowia PChN 3-4	██████████	██████████
Całkowity koszt stanu zdrowia PChN 3-4 – dorośli	642,05	1870,62
Całkowity koszt stanu zdrowia PChN 3-4 – dzieci	1648,68	2332,73

6.5.5.2.4 Koszty opieki dla SNN

Koszt SNN przyjęto zgodnie z opinią ekspertów klinicznych. Wykorzystanie zasobów według opinii eksperta klinicznego przedstawiono w poniższej tabeli. Koszt wizyt specjalistycznych oszacowano na podstawie Załącznika nr 5a do Zarządzenia nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014⁵¹ Założono, że wizyty u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) nie generują żadnych kosztów,

ze względu na rozliczenie opieki zdrowotnej poprzez roczną stawkę kapitacyjną, czyli kwotę, jaką lekarze POZ otrzymują za jednego pacjenta pozostającego pod ich opieką. Wycenę jednego punktu oparto na danych pochodzących z informatora NFZ o zawartych umowach (medianę wartości jednego punktu wyliczono na podstawie danych dotyczących ambulatoryjnej opieki specjalistycznej w zakresie hematologii i nefrologii pochodzących z 16 ośrodków (z różnych województw) o najwyższej sumarycznej kwocie zobowiązań).

Koszt wizyt specjalistycznych SNN przedstawiono w tabeli poniżej. Roczny koszt wizyt specjalistycznych SNN oszacowano na **1535,55 zł**, zarówno z perspektywy wspólnej jak i NFZ.

Tabela 28. Roczny koszt wizyt specjalistycznych dla SNN.

Nazwa	Liczba punktów	Wycena jednego punktu, PLN	Ilość rocznie, n [†]	Koszt monitorowania z persp. NFZ (PLN)	Koszt monitorowania z persp. wspólnej (PLN)
Dorośli					
Kwalifikacja do przeszczepu (5.05.00.0000079)	130	9,25 ^{††}	1	1 202,50	1 202,50
Dzieci					
Kwalifikacja do przeszczepu (5.05.00.0000079)	130	9,25 ^{††}	1	1202,50	1202,50
W 17 Świadczenia specjalistyczne 7-go typu	10	9,25 ^{††}	3,5	323,75	323,75
W 13 Świadczenia specjalistyczne 3-go typu	13	9,25 ^{††}	2	240,50	240,50
Średni (wynik ważony wg struktury wiekowej) roczny koszt wizyt specjalistycznych SNN				1535,55	1535,55

[†] według opinii ekspertów klinicznych; ^{††} średnia wartość jednego punktu – według opinii eksperta 100% procedur realizowanych jest w nefrologii.

Pacjenci w ostatnim stadium niewydolności nerek (schyłkowa niewydolność nerek) leczeni są dializami. Istnieją dwa podstawowe rodzaje dializ: hemodializa i dializa otrzewnowa. Opierając się na opinii ekspertów założono, że wśród dializowanych, dorosłych pacjentów z aHUS ■■■■ pacjentów otrzymuje hemodializy, a pozostałe ■■■■ otrzymuje dializy otrzewnowe, podczas gdy w populacji dziecięcej z aHUS ■■■■ pacjentów otrzymuje hemodializy, a ■■■■ dializy otrzewnowe. Jako średni koszt dializoterapii przyjęto średnią ważoną (wg wieku). Koszt dializy nerek oszacowano na podstawie Załącznika nr 1 do Zarządzenia nr 51/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2014 r. (Aneks 1).⁵³ Wycenę jednego punktu oparto na danych pochodzących z informatora NFZ o zawartych umowach (medianę wartości jednego punktu wyliczono na podstawie

danych pochodzących z 16 ośrodków (z różnych województw) o najwyższej sumarycznej kwocie zobowiązań).

Ze względu na brak współpłacenia za świadczenia, średni roczny koszt dializy nerek z perspektywy NFZ i wspólny jest identyczny i równy **41 386,09 zł** – patrz tabela poniżej.

Tabela 29. Średni roczny koszt dializy nerek.

Nzawa procedury	Odsetek dializowanych pacjentów (%)	Punkty	Wycena punktu (PLN)*	Koszt procedury z persp. NFZ (PLN)	Koszt procedury z persp. wspólnej (PLN)
Hemodializa - dorośli	■	1	414,00	414,00	414,00
Hemodializa - dzieci	■	1	414,00	414,00	414,00
Dializa otrzewnowa - dorośli	■	18	12,05	216,90	216,90
Dializa otrzewnowa - dzieci	■	18	12,05	216,90	216,90
Średni (wynik ważony wg struktury wiekowej) roczny koszt dializy nerek†				41 386,09	41 386,09

* mediana ceny produktu ze wszystkich województw w Polsce na podstawie informatora NFZ o zawartych umowach – aneks 8.1.; † zakładając 3 dializy w tygodniu

Większość pacjentów z aHUS dotkniętych SNN cierpi na nadciśnienie i z tego powodu otrzymuje leczenie towarzyszące, obejmujące środki hipotensyjne. Średni, roczny koszt środków hipotensyjnych, przypadający na jednego pacjenta oszacowano na podstawie opinii ekspertów (rekomendowane dawki) oraz informacji o liczbie refundowanych leków przez NFZ w 2015⁵² – patrz tabela poniżej.

Tabela 30. Średni, roczny koszt leczenia towarzyszącego (pacjenci z aHUS z SNN).

Grupa leków	Dawka†	Roczny koszt leku przypadający na pacjenta z persp, NFZ (PLN) ††	Roczny koszt leku przypadający na pacjenta z persp, wspólnej (PLN) ††
ACE-I	2/1	53,32/26,66	190,54/95,27
ARB	0/1	0/119,53	0/202,58
CCB	2/1	118,28/59,14	245,19/122,6
Diuretyki	0,75/0,375	3,74/1,87	32,94/16,47
Beat blokery	0,5/0,25	37,56/18,78	109,77/54,88
Węglan wapnia strącony	3 g/1,5 g	0/0	771,93/385,97
Wit, D	0,25 µg	5,84/5,84	38,11/38,11

ESA (środki stymulujące erytropoezę)		0/3429,17	0/3429,17
Cynakalcet	1/0	17 579,19/0	17 579,19/0
Średni (wynik ważony wg struktury wiekowej) roczny koszt leczenia towarzyszącego		9453,69	10 336,75

†DDD w populacji dorosłych/dzieci – na podstawie opinii ekspertów; †† populacja dorosłych/dzieci.

Całkowity, roczny koszt stanu zdrowia SNN przypadający na jednego pacjenta przedstawiono w tabeli poniżej. Oszacowano, że z perspektywy NFZ wyniesie ██████████ zł a z perspektywy wspólnej ██████████ zł.

Tabela 31. Całkowity koszt stanu zdrowia SNN.

Zasoby opieki zdrowotnej	Roczny koszt przypadający na pacjenta z persp. NFZ (PLN)	Roczny koszt przypadający na pacjenta z persp. wspólnej (PLN)
Wizyta specjalistyczna	1535,55	1535,55
Dializy nerek	41 386,09	41 386,09
Leczenie towarzyszące	9453,69	10 336,75
Średni (wynik ważony wg struktury wiekowej) roczny koszt leczenia stanu zdrowia PChN 3-4	██████████	██████████
Całkowity koszt stanu zdrowia PChN 3-4 – dorośli	68 171,41	69 341,15
Całkowity koszt stanu zdrowia PChN 3-4 – dzieci	41 409,44	42 093,49

6.5.5.2.5 Koszt przeszczepu

Koszt przeszczepu przyjęto zgodnie z opinią ekspertów klinicznych. Wykorzystanie zasobów według opinii eksperta klinicznego przedstawiono w poniższej tabeli. Koszt wizyt specjalistycznych oszacowano na podstawie Załącznika nr 5a do Zarządzenia nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014.⁵¹ Założono, że wizyty u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) nie generują żadnych kosztów, ze względu na rozliczenie opieki zdrowotnej poprzez roczną stawkę kapitacyjną, czyli kwotę, jaką lekarze POZ otrzymują za jednego pacjenta pozostającego pod ich opieką. Wycenę jednego punktu oparto na danych pochodzących z informatora NFZ o zawartych umowach (medianę wartości jednego punktu wyliczono na podstawie danych dotyczącej ambulatoryjnej opieki specjalistycznej w zakresie nefrologii i hematologii pochodzących z 16 ośrodków (z różnych województw) o najwyższej sumarycznej kwocie zobowiązań).

Koszt wizyt specjalistycznych związanych z przeszczepem przedstawiono w tabeli poniżej. Roczny koszt wizyt specjalistycznych związanych z przeszczepem zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej oszacowano na **1987,00 PLN** (brak współpłacenia za świadczenia).

Tabela 32. Roczny koszt wizyt specjalistycznych związanych z przeszczepem.

Nazwa	Liczba punktów	Wycena jednego punktu, zgodnie z informatorem NFZ o zawartych umowach, PLN	Ilość rocznie, n [†]	Koszt monitorowania z persp, NFZ (PLN)	Koszt monitorowania z persp, wspólnej(PLN)
Dorośli					
Monitorowanie po przeszczepie (5,05,00,0000047)	22	9,60 ^{††}	6	1267,20	1267,20
Dzieci					
Monitorowanie po przeszczepie (5,05,00,0000047)	22	9,60 ^{††}	9	1900,80	1,900,80
W 17 Świadczenia specjalistyczne 7-go typu	10	9,53 ^{†††}	3	285,90	285,90
CT (5,03,00,0000070)	30	10,00	1	300,00	300,00
Średni (wynik ważony wg struktury wiekowej) roczny koszt wizyt specjalistycznych związanych z przeszczepem				1987,00	1987,00
Średni (wynik ważony wg struktury wiekowej) koszt wizyt specjalistycznych związanych z przeszczepem w przeliczeniu na 6 miesięcy				993,50	993,50

† według opinii ekspertów klinicznych; †† średnia wartość jednego punktu – według opinii eksperta 100% procedur realizowanych jest w transplantologii; ††† średnia wartość jednego punktu – według opinii eksperta 80% procedur realizowanych jest w transplantologii i 20% w nefrologii.

Większość pacjentów po przeszczepie z aHUS cierpi na nadciśnienie i z tego powodu otrzymuje leczenie towarzyszące, obejmujące środki hipotensyjne. Średni, roczny koszt środków hipotensyjnych, przypadający na jednego pacjenta oszacowano na podstawie opinii ekspertów (rekomendowane dawki) oraz według informacji o liczbie refundowanych leków przez NFZ w 2015⁵² – patrz tabela poniżej.

Tabela 33. Średni, roczny koszt leczenia towarzyszącego (pacjenci po przeszczepie).

Grupa leków	Dawka [†]	Roczny koszt leku przypadający na pacjenta z perspektywy NFZ (PLN) ^{††}	Roczny koszt leku przypadający na pacjenta z perspektywy wspólnej (PLN) ^{††}
ACE-I	2/0	53,32/0	190,54/0
CCB	2/1	118,28/59,14	245,19/122,6
Diuretyki	0,75/0,375	3,74/1,87	32,94/16,47
Beta-blokery	0,5/0,25	37,56/18,78	109,77/54,88
Węglan wapnia strącony	3 g/0 g	0/0	771,93/0
Wit. D	0,25 µg	5,84/5,84	38,11/38,11

Inhibitory reduktazy HMG-CoA	0,5/0	34,82/0	93,64/0
Sulfonamidy i trimetoprim	0,5/0	143,99/0	360,71/0
Walgancyklovir	675/660 mg	22 269/17 973,56	22 281/17983,24
Średni (wynik ważony wg struktury wiekowej) półroczny (6 miesięcy) koszt leczenia towarzyszącego			
		19 840,36	20190,32

†dobowa dawka w populacji dorosłych/dzieci – na podstawie opinii ekspertów; †† populacja dorosłych/dzieci.

Koszt terapii immunosupresyjnej przyjęto zgodnie z opinią ekspertów klinicznych. Średni, roczny koszt środków immunosupresyjnych przypadający na jednego pacjenta oszacowano na podstawie opinii ekspertów (rekomendowane dawki) oraz informacji o liczbie refundowanych leków przez NFZ w 2015 – patrz tabela poniżej.

Tabela 34. Średni koszt leków immunosupresyjnych.

Grupa leków	Dawka†	Roczny koszt leku przypadający na pacjenta z perspektywy NFZ (PLN) ††	Roczny koszt leku przypadający na pacjenta z perspektywy wspólnej (PLN) ††
Steroidy	0,5/0,5	79,89/79,89	155,84/155,84
MMF	2000/2000 mg	8941,18/8941,18	9035,14/9035,14
Takrolimus	8,4/2,475 mg	16785,99/4082,59	17110,48/4161,51
Średni (wynik ważony wg struktury wiekowej) półroczny (6 miesięcy) koszt środków immunosupresyjnych			
		9154,478	9329,205

†dawka w populacji dorosłych/dzieci – na podstawie opinii ekspertów; †† populacja dorosłych/dzieci.

Finansowanie przeszczepów nerek w Polsce jest regulowane Rozporządzeniem Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia nr 81/2014/DSOZ (Aneks 1).⁵⁴ Wycenę jednego punktu oparto na danych pochodzących z informatora NFZ o zawartych umowach (średnią wartość jednego punktu wyliczono na podstawie danych pochodzących z 16 ośrodków (z różnych województw) o najwyższej sumarycznej kwocie zobowiązań) – patrz rozdział 11.4. Koszt przeszczepów nerek zarówno z perspektywy NFZ jak i perspektywy wspólnej oszacowano na **45 711,04 zł**.

Tabela 35. Wycena punktowa dla usług zdrowotnych w leczeniu szpitalnym – przeszczep nerek.

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa procedury	Punkty	Wycena punktu	Koszt procedury z perspektywy NFZ	Koszt procedury z perspektywy
-----------	--------------	-----------------	--------	---------------	-----------------------------------	-------------------------------

				(PLN)	(PLN)	wspólnej (PLN)
L94	5.51.01.0011094	Przeszczep nerek >17 roku życia	843	52	43 836,00	43 836,00
L96	5.51.01.0011096	Przeszczep nerek <18 roku życia	931	52	48 412,00	48 412,00
Średni (wynik ważony wg struktury wiekowej) roczny koszt przeszczepu nerek					45 711,04	45 711,04

Całkowity, półroczny (6 miesięcy) koszt przeszczepu, przypadający na jednego pacjenta przedstawiono w tabeli poniżej. Oszacowano, że z perspektywy NFZ koszt ten wyniesie ██████████ PLN, zaś z perspektywy wspólnej ██████████ PLN.

Tabela 36. Całkowity koszt stanu zdrowia - przeszczep.

Zasoby opieki zdrowotnej	Półroczny koszt (6 miesięcy) przypadający na pacjenta z persp. NFZ (PLN)	Półroczny koszt (6 miesięcy) przypadający na pacjenta z persp. wspólnej (PLN)
Wizyta specjalistyczna	993,50	993,50
Przeszczep nerek	45 711,04	45 711,04
Leczenie towarzyszące	19 840,36	20 190,32
Immunosupresja	9154,48	9329,21
Średni (wynik ważony wg struktury wiekowej) roczny koszt leczenia stanu zdrowia „przeszczep”	██████████	██████████
Całkowity koszt stanu zdrowia „przeszczep”- dorośli	81 003,10	79 912,90
Całkowity koszt stanu zdrowia „przeszczep”- dzieci	74 430,87	74 223,55

6.5.5.2.6 Stan PChN 3 po udanym przeszczepie

Koszt PChN 3 po udanym przeszczepie przyjęto zgodnie z opinią ekspertów klinicznych. Wykorzystanie zasobów według opinii eksperta klinicznego przedstawiono w poniższej tabeli. Koszt wizyt specjalistycznych oszacowano na podstawie Załącznika nr 5a do Zarządzenia nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014.⁵¹ Założono, że wizyty u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) nie generują żadnych kosztów, ze względu na rozliczenie opieki zdrowotnej poprzez roczną stawkę kapitacyjną, czyli kwotę, jaką lekarze POZ otrzymują za jednego pacjenta pozostającego pod ich opieką. Wycenę jednego punktu oparto na danych pochodzących z informatora NFZ o zawartych umowach (mediana wartości jednego punktu wyliczona na podstawie danych

pochodzących z 16 ośrodków (z różnych województw) o najwyższej sumarycznej kwocie zobowiązań).

Koszt wizyt specjalistycznych PChN 3 po udanym przeszczepie przedstawiono w tabeli poniżej. Roczny koszt wizyt specjalistycznych przy PChN 3 po udanym przeszczepie z perspektywy NFZ i wspólnej oszacowano na **1544,37 zł** (brak współpłacenia za świadczenia).

Tabela 37. Roczny koszt wizyt specjalistycznych PChN 3 po udanym przeszczepie.

Nazwa	Liczba punktów	Wycena jednego punktu, zgodnie z informatorem NFZ o zawartych umowach, PLN	Ilość rocznie, n [†]	Koszt monitorowania z perspektywy NFZ (PLN)	Koszt monitorowania z perspektywy wspólnej (PLN)
Dorośli					
Monitorowanie po przeszczepie (5.05.00.0000047)	22	9.6 ^{††}	5	1056,0	1056,0
Dzieci					
Monitorowanie po przeszczepie (5.05.00.0000047)	22	9.6 ^{††}	7.4	1,568,91	1,568,91
W 17 Świadczenia specjalistyczne 7-go typu	10	9.53 ^{†††}	2	190,60	190,60
W 13 Świadczenia specjalistyczne 3-go typu	13	9.53 ^{†††}	1	123,89	123,89
Średni (wynik ważony wg struktury wiekowej) roczny koszt PChN 3 po udanym przeszczepie				1544,37	1544,37

† według opinii ekspertów klinicznych; †† średnia wartość jednego punktu – według opinii eksperta 100% procedur realizowanych jest w w transplantologii; ††† średnia wartość jednego punktu – według opinii eksperta 80% procedur realizowanych jest w transplantologii i 20% w nefrologii.

Większość pacjentów z aHUS dotkniętych PChN 3 po udanym przeszczepie cierpi na nadciśnienie i z tego powodu otrzymuje leczenie towarzyszące, obejmujące środki hipotensyjne. Średni, roczny koszt środków hipotensyjnych, przypadający na jednego pacjenta oszacowano na podstawie opinii ekspertów (rekomendowane dawki) oraz informacji o liczbie refundowanych leków przez NFZ w 2014⁵² – patrz tabela poniżej

Tabela 38. Średni, roczny koszt leczenia towarzyszącego (PChN 3 po udanym przeszczepie).

Grupa leków	Dawka [†]	Roczny koszt leku przypadający na pacjenta z persp. NFZ (PLN) ^{††}	Roczny koszt leku przypadający na pacjenta z persp. wspólnej (PLN) ^{††}
ACE-I	2/0	53,32/26,66	190,54/95,27

Grupa leków	Dawka [†]	Roczny koszt leku przypadający na pacjenta z persp. NFZ (PLN) ^{††}	Roczny koszt leku przypadający na pacjenta z persp. wspólnej (PLN) ^{††}
CCB	2/1	118,28/59,14	245,19/122,6
Diuretyki	0,75/0,375	3,74/1,87	32,94/16,47
Beta-blokery	0,5/0,25	37,56/18,78	109,77/54,88
Węglan wapnia strącony	3 g/0 g	0/0	771,93/0
Wit. D	0,25 µg	1,46/0	9,53/0
Inhibitory reduktazy HMG-CoA	0,5/0	34,82/0	93,64/0
Średni (wynik ważony wg struktury wiekowej) roczny koszt leczenia towarzyszącego		164,93	766,31

[†]dobowa dawka w populacji dorosłych/dzieci – na podstawie opinii ekspertów; ^{††} populacja dorosłych/dzieci.

Koszt terapii immunosupresyjnej przyjęto zgodnie z opinią ekspertów klinicznych. Średni, roczny koszt środków immunosupresyjnych przypadający na jednego pacjenta oszacowano na podstawie opinii ekspertów (rekomendowane dawki) oraz według informacji o liczbie refundowanych leków przez NFZ w 2014 - patrz tabela poniżej.

Tabela 39. Średni koszt środków immunosupresyjnych.

Grupa leków	Dawka [†]	Roczny koszt leku przypadający na pacjenta z persp. NFZ (PLN) ^{††}	Roczny koszt leku przypadający na pacjenta z persp. wspólnej (PLN) ^{††}
Steroidy	0,5/0,5	79,89/79,89	155,84/155,84
MMF	2000/2000 mg	8941,18/8941,18	9035,14/9035,14
Takrolimus	8,4/2,475 mg	16785,99/4082,59	17110,48/4161,51
Średni (wynik ważony wg struktury wiekowej) roczny koszt środków immunosupresyjnych		18 308,96	18 658,41

[†]DDD w populacji dorosłych/dzieci – na podstawie opinii ekspertów; ^{††} populacja dorosłych/dzieci.

Całkowity, roczny koszt stanu zdrowia – PChN 3 po udanym przeszczepie przypadający na jednego pacjenta przedstawiono w tabeli poniżej. Oszacowano, że z perspektywy NFZ wyniesie ██████████ PLN, zaś z perspektywy wspólnej ██████████ PLN.

Tabela 40. Całkowity koszt stanu zdrowia - PChN 3 po udanym przeszczepie.

Zasoby opieki zdrowotnej	Roczny koszt przypadający na pacjenta z perspektywy NFZ (PLN)	Roczny koszt przypadający na pacjenta z perspektywy wspólnej (PLN)
Wizyta specjalistyczna	1 544,37	1 544,37

Zasoby opieki zdrowotnej	Roczny koszt przypadający na pacjenta z perspektywy NFZ (PLN)	Roczny koszt przypadający na pacjenta z perspektywy wspólnej (PLN)
Leczenie towarzyszące	164,93	766,31
Immunosupresja	18 308,96	18 658,41
Średni (wynik ważony wg struktury wiekowej) roczny koszt stanu po udanym przeszczepie	██████████	██████████
Całkowity koszt stanu zdrowia po udanym przeszczepie - dorośli	28 811,00	27 112,23
Całkowity koszt stanu zdrowia po udanym przeszczepie -dzieci	15 525,11	15 093,51

6.5.5.3 Koszt BSC

Nie ma żadnych innych, zarejestrowanych terapii dostępnych pacjentom z aHUS. Leczenie aHUS jest ograniczone do leczenia podtrzymującego. Koszt BSC obejmuje wymianę osocza, koszty stanu zdrowia PChN (patrz sekcja 6.5.2.2).

6.5.5.3.1 Koszt wymiany osocza/ infuzji osocza

Finansowanie wymiany osocza/ infuzji osocza jest regulowane Rozporządzeniem Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia nr 81/2014/DSOZ (Aneks 2)⁵⁴. Wycenę jednego punktu oparto na danych pochodzących z informatora NFZ o zawartych umowach – patrz rozdział 9.2. Założono, że pacjenci we wszystkich stadiach zdrowia otrzymują 7,9 sesji PLEX na jednego pacjenta w ciągu 6 miesięcy (na podstawie opinii ekspertów).

Średni koszt plazmaferezy za 6 miesięcy oszacowano na ██████████ (koszt identyczny z perspektywy NFZ i wspólnej, ze względu na brak współpłacenia za świadczenia).

Tabela 41. Wycena punktowa dla usług zdrowotnych – plazmafereza.

Kod procedury	Nazwa procedury	Punkty	Wycena punktu (PLN)	Koszt procedury z persp. NFZ (PLN)	Koszt procedury z persp. wspólnej (PLN)
5.52.01.0000938	Plazmafereza lecznicza z hospitalizacją	75	52	3900	3900

Tabela 42. Koszt PLEX dla pacjentów leczonych standardowo (BSC)

Stan zdrowia	PLEX sesja w ciągu 6 miesięcy	Rozpowszechnieniem w ciągu dwóch pierwszych lat w 'żywy stan zdrowia' w modelu efektywności	Koszt PLEX za 6 miesięcy z persp. NFZ (PLN)	Koszt PLEX za 6 miesięcy z persp. wspólnej (PLN)

kosztów*		
Średni (wynik ważony wg struktury wiekowej) koszt PLEX w ciągu 6 miesięcy		
Całkowity koszt PLEX za pół roku - dorośli	33 150,00	33 150,00
Całkowity koszt PLEX za pół roku - dzieci	81 900,00	81 900,00

* BIM skoroszyt Excel; komórki B8-F8 w arkuszu 'koszt BSC';

6.6 Dyskontowanie

Wszystkie koszty i efekty podlegały dyskontowaniu zgodnie z zaleceniami AOTM.⁵⁵ W analizie podstawowej wykorzystano stopy dyskontowe równe 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów, zaś w analizie wrażliwości wykorzystano dodatkowo stopy:

- 5% dla kosztów i efektów;
- 5% dla kosztów, brak dyskontowania efektów;
- brak dyskontowania kosztów i efektów.

6.7 Podsumowanie założeń modelu

Założenia oceny ekonomicznej

Podstawowe założenia modelu zestawiono w tabeli 18.

Tabela 43. Założenia modelu.

Założenie	Źródło
1. Charakterystyka pacjentów z badań (np. udział pacjentów z zakrzepicą) odzwierciedla faktycznie leczoną populację	Założenie
2. Działanie ekulizumabu utrzymuje się tylko w trakcie leczenia, konieczne jest dożywotnie leczenie pacjenta	Badania kliniczne i ChPL
3. Brak uwzględnienia leku podobnego (ang. <i>biosimilar</i>) w modelu	Założenie
4. Średnia śmiertelność z Polskiego Rejestru Nefrologicznego odpowiada śmiertelności pacjentów z aHUS i SNN	Założenie
5. Brak uwzględnienia zwiększonego ryzyka śmierci w przypadku pacjentów leczonych ekulizumabem.	Założenie odwrotne zwiększyłyby oszacowania w stosunku do śmiertelności obserwowanej w grupie ekulizumabu

6.	Przejścia pomiędzy stanami u pacjentów leczonych standardowo (BSC) w oparciu o dane sprzed okresu leczenia z Legendre et al. ¹	Ta sama populacja, z pominięciem faktu przeżycia aż do momentu rozpoczęcia badania
7.	Wzrost wartości użyteczności w stosunku do wartości wyjściowych przybliża różnicę pomiędzy linią ekulizumabu a BSC	Założenie
8.	Brak dokładnych danych kosztowych dotyczących pacjentów z aHUS w Polsce. Założenia oparto na opinii ekspertów, przy czym ze względu na brak danych przyjęto współczynnik zmienności równy 1 w probabilistycznej analizie wrażliwości.	Założenie
9.	Zmiany wagi w populacji dziecięcej przyjęto zgodnie z opinią ekspertów.	Założenie

6.8 Walidacja modelu

Do walidowania elementów związanych ze stadium wg PChN i śmiertelności niewynikającej z upośledzenia funkcjonowania nerek wykorzystano dane z rejestru TMA opublikowane w Coppo et al 2010 i Hovinga et al 2010.^{18,41} Chociaż wykorzystywanie rejestrów do oceny zachorowalności i chorobowości powikłań klinicznych z definicji jest ograniczone, założono że bazy te w najdokładniejszy sposób obrazują sytuację chorych z aHUS leczonych ekulizumabem dzięki nieselektywnej rekrutacji pacjentów z objawami TMA, uszkodzeniem narządu spowodowanym TMA i mierzoną aktywnością ADAMTS13.

Istnieją także opublikowane doniesienia z rejestrów aHUS mówiące o czasie progresji do SNN i śmierci, obrazujące pogarszające się funkcjonowaniem nerek w okresie od 1 do 3 lat, porównywalne z otrzymanym w modelu. W szczególności, Legendre et al. zaznacza że “u 33%-40% pacjentów stwierdza się zgon lub SNN podczas pierwszej manifestacji klinicznej”.¹ Rzeczywiście, dane z Caprioli et al (2006) wskazują, że około 33% pacjentów w ciągu pierwszej klinicznej manifestacji TMA (w ciągu roku) umiera lub rozwija się u nich schyłkowa niewydolność nerek, wg Noris et al (2010) odsetek ten w ciągu 3 lat sięga 56% chorych.^{12,17} Obie publikacje mówią o śmiertelności na poziomie 8-11% w czasie 1-3 lat. Należy zauważyć, że publikacje dotyczą danych z międzynarodowego rejestru HUS/TTP, z którego wyekstrahowano informacje o pacjentach z TMA i ostrą niewydolnością nerek. Z kolei francuskie dane opublikowane w Fremeaux-Bacchi et al. (2013) wskazują na 56% oraz 29% przeszczepów nerek lub śmierci, odpowiednio wśród dorosłych i dzieci, w ciągu 1 roku obserwacji.⁷ 5-letnie przeżycie u pacjentów bez schyłkowej niewydolności nerek wynosiło 64% u dzieci i 36% wśród dorosłych. Wystąpienie złożonego punktu końcowego związanego ze schyłkową niewydolnością nerek lub śmiercią model szacuje na poziomie 54,6% w 1 roku i 72,9% w 2 roku; należy zwrócić uwagę, iż wejściowo w modelu 29,7% pacjentów jest w stanie schyłkowej niewydolności nerek zgodnie z badaniami C08-002 i

003. Śmiertelność we Fremeaux-Bacchi et al oceniono na 7.8% i 1.6% pod koniec okresu obserwacji.⁷

Dane z tych 3 rejestrów wskazują na niższą częstość SNN i śmiertelność w dłuższym niż 5 lat okresie obserwacji w stosunku do tego, co przewiduje model i co raportowano w rejestrach TMA Coppo i Hovinga.^{18,41} Warto zatem zwrócić uwagę na kilka ograniczeń i niezbędnych założeń modelu (w stosunku do rejestrów aHUS zbudowanych wokół zdarzeń nerkowych) które mogą wyjaśniać niektóre różnice w zakresie analizy przeżycia:

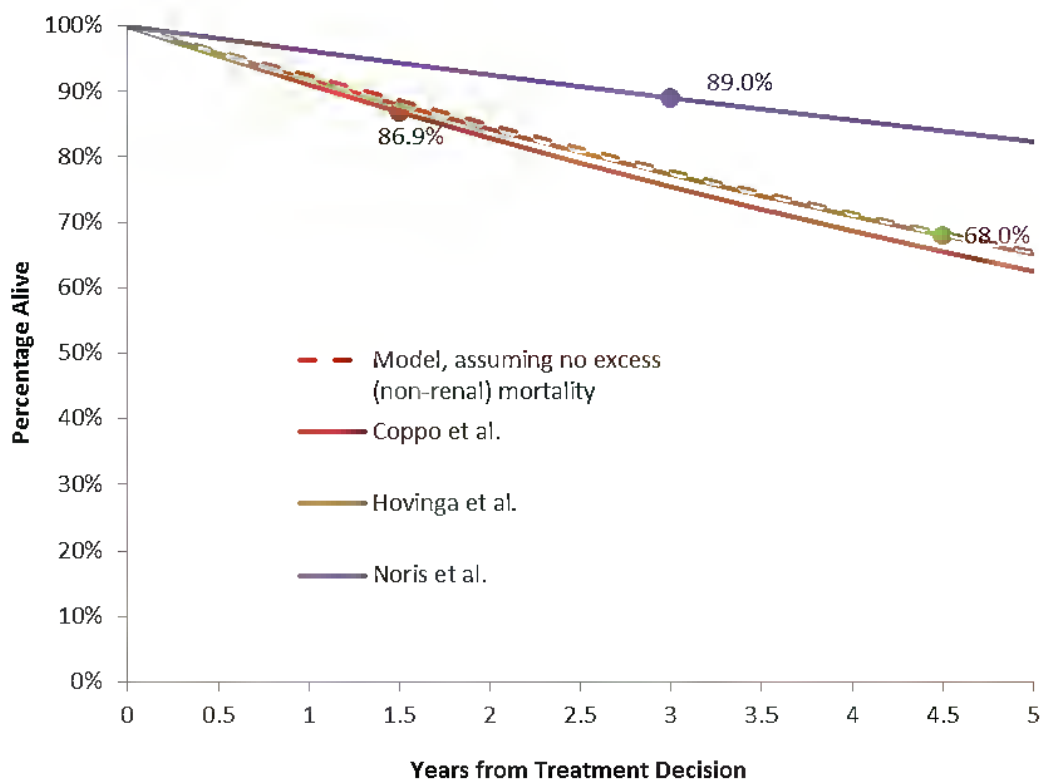
- 3 rejestry aHUS zbudowane wokół zdarzeń nerkowych nie włączały kolejnych pacjentów zgodnie ze zdiagnozowaniem u nich aHUS, lecz zakładały zgłoszenie pacjenta poprzez lekarza. Biorąc pod uwagę wysoki odsetek wczesnej śmiertelności prawdopodobne jest, że pacjenci którzy zmarli w krótkim czasie po rozpoczęciu opieki nie byli włączani do rejestru co może być źródłem błędu systematycznego.
- Lekarze zgłaszający chorych do tych rejestrów mogli nie brać pod uwagę pacjentów z uszkodzeniem innych organów, szczególnie, że rejestry te dotyczą choroby ultraradkiej o której dane pochodzą z wielu krajów. Analiza Kaplana-Meiera pozwala na odcięcie pacjentów straconych z obserwacji, a więc brak konieczności określenia progresji do stanu SNN lub śmierci. Raportowane wyniki mogą więc niedoszacowywać liczby zgonów.
- Rejestry te niekoniecznie obserwowały pacjentów poddawanych dializom, przez co mogą nie uwzględniać podwyższonego ryzyka śmierci związanego z dializami. Przykładowo, dane z Fremeaux-Bacchi et al. wskazują na niższą śmiertelność niż w innych rejestrach aHUS czy ta przewidywana w modelu, należy jednak zwrócić uwagę na przerywanie obserwacji u pacjentów dializowanych.⁷ Rejestry te często łączą SNN i zgon w 1 złożony punkt końcowy. Śmiertelność jest niedoszacowana przez cenzorowanie tych pacjentów.

Tymczasem zarówno Coppo et al. i Hovinga et al. prezentują “rzeczywistą obserwację kliniczną” pacjentów z aHUS.^{18,41} Oba rejestry włączały wszystkich chorych z aHUS (bez względu na sposób diagnozy), którzy mogliby otrzymać ekulizumab a którzy obecnie otrzymywali leczenie standardowe w tym wlewy lub wymianę osocza.¹⁸ Rejestry te włączały pacjentów od momentu manifestacji choroby i nie ograniczały się do dobrowolnego zgłoszenia pacjenta przez lekarza prowadzącego leczenie. Biorąc powyższe pod uwagę wydaje się że wykorzystanie danych Coppo i Hovinga jest bardziej uzasadnione.

Poniżej (rysunek 3) porównano śmiertelność z powodu uszkodzenia nerek w modelu (czerwona przerywana linia) z tą raportowaną w Noris et al. Jak opisano powyżej, rejestry aHUS takie jak Noris et al. przewidują niższą śmiertelność, przede wszystkim z powodu błędów systematycznych związanych z selekcją pacjentów i brakiem odpowiednio długiej obserwacji. Dla danych z rejestrów Coppo i Hovinga, do których włączano kolejnych

pacjentów z uszkodzeniem narządów spowodowanym TMA, uzyskano podobne krzywe śmiertelności wykorzystane następnie w modelu w zakresie zwiększonego ryzyka zgonu z powodu TMA niezwiązanego z funkcjonowaniem nerek.^{18,41} Zatem, pacjenci w badaniach oceniających ekulizumab prezentowali podobną śmiertelność jak w dwóch dużych rejestrach TMA.

Rysunek 3. Porównanie obserwowanej i modelowanej śmiertelności.



Wyniki dotyczące stadiów PChN zostały uzyskane w oparciu o dane na poziomie poszczególnych pacjentów pochodzące bezpośrednio z badań. Model przewiduje również 1,7 zgonów w ciągu 3 lat, przy założeniu włączenia do leczenia 37 pacjentów. W badaniach C08-002 i 003 stwierdzono jeden zgon, przy czym nie był on związany z badanym lekiem. Stosowanie ekulizumabu może także przynosić korzyści w stanie PChN 5, co testowano w analizie wrażliwości. Wydaje się prawdopodobne, iż pacjenci dializowani odniosą korzyść z terapii ze względu na działanie leku w zakresie zdarzeń związanych z TMA.

6.9 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych – wyniki

W celu zidentyfikowania publikacji dotyczących kosztów i efektów zdrowotnych wynikających ze stosowania ekulizumabu u pacjentów z atypowym zespołem

hemolityczno-mocznicowym (aHUS) a także zewnętrznego zwalidowania modelu przeprowadzono przegląd systematyczny dostępnych danych literaturowych.

Kryteria włączenia i wykluczenia w przeglądzie zostały przyjęte zgodnie z paragrafem 5, tiret trzecie pkt 1 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Zgodnie z wymaganiami, włączono analizy ekonomiczne porównujące koszty i efekty zdrowotne wynikające ze stosowania z wnioskowanej technologii z kosztami i efektami wynikającymi ze stosowania technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku.

Przegląd literaturowy przeprowadzono w bazach MEDLINE (PubMed), EMBASE, Cochrane Library oraz rejestrze analiz efektywności kosztów (CEAR, <https://research.tufts-nemc.org/cear4/>) zgodnie z wcześniej opracowaną strategią (patrz tabele poniżej), opracowaną poprzez kolejne serie następujących po sobie przeszukiwań i zmian. Bazy CRD i CEAR przeszukano wykorzystując wyraz *eculizumab* i *Soliris*.

Przeszukiwań nie ograniczono ze względu na komparator, nie stosowano też żadnych ograniczeń językowych.

Bazy elektroniczne przeszukiwano z data odcięcia 8 września 2015. Selekcji abstraktów dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (M.D., T.M.). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 8 września 2015 zidentyfikowano 2 prace, w tym 1 włączoną wskutek przeszukiwania referencji odnalezionych doniesień. Pełne teksty prac oceniane były pod kątem zgodności z kryteriami przeglądu. Diagram QUOROM⁵⁶/PRISMA⁵⁷ przedstawiający kolejne etapy selekcji prac przedstawiono na rysunku poniżej.

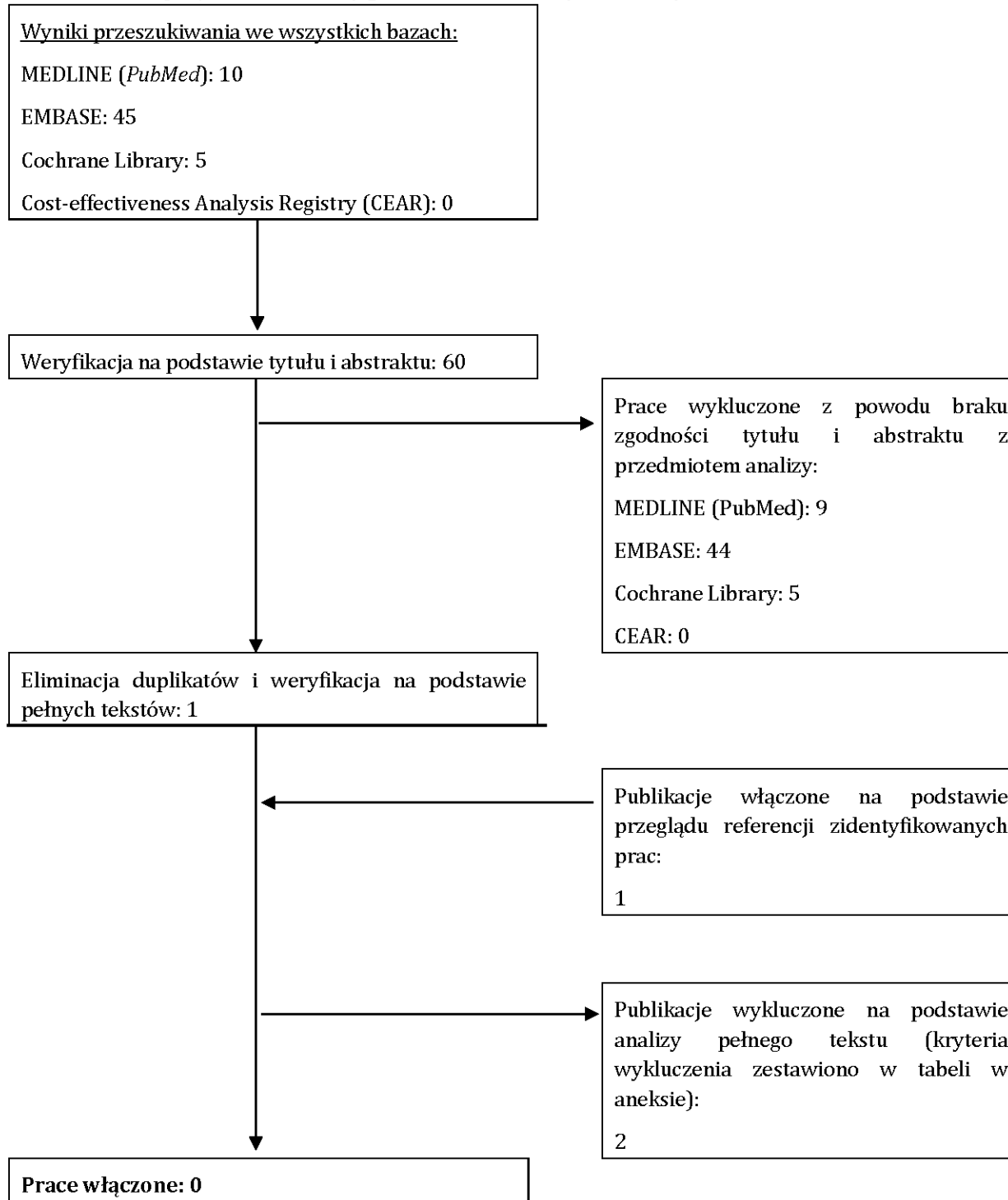
Celem przeglądu było zidentyfikowanie pełnotekstowych analiz ekonomicznych lub raportów HTA z wynikami analizy porównawczej użyteczności lub efektywności kosztowej ekulizumabu na tle dowolnego komparatora.

Z przeglądu wyłączono prace opublikowane jako abstrakty konferencyjne i w językach innych niż polski, angielski, niemiecki i francuski. Nie stosowano żadnych ograniczeń czasowych. Selekcji abstraktów dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (M.D., T.M.).

Nie zidentyfikowano opublikowanych przeglądów ekonomicznych dotyczących stosowania ekulizumabu w analizowanej populacji pacjentów z aHUS.

Listę publikacji wyłączonych z przeglądu wraz z przyczynami wykluczenia zestawiono w aneksie.

Rysunek 4. Schemat selekcji publikacji w przeglądzie analiz ekonomicznych dotyczących stosowania ekulizumabu u pacjentów z aHUS (zgodnie z QUOROM⁵⁶/PRISMA⁵⁷).



6.10 Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia – wyniki

Przegląd systematyczny opublikowanych danych literaturowych przeprowadzony został w celu identyfikacji wartości użyteczności charakteryzujących atypowy zespół hemolityczno – mocznicowy (aHUS).

Przegląd literaturowy przeprowadzono w bazach MEDLINE (PubMed), EMBASE, Cochrane Library oraz rejestrze analiz efektywności kosztów (CEAR, <https://research.tufts-nemc.org/cear4/>) zgodnie z wcześniej opracowaną strategią (patrz tabele poniżej), opracowaną poprzez kolejne serie następujących po sobie przeszukiwań i zmian. Bazy CRD i CEAR przeszukano wykorzystując wyraz *eculizumab* i *Soliris*.

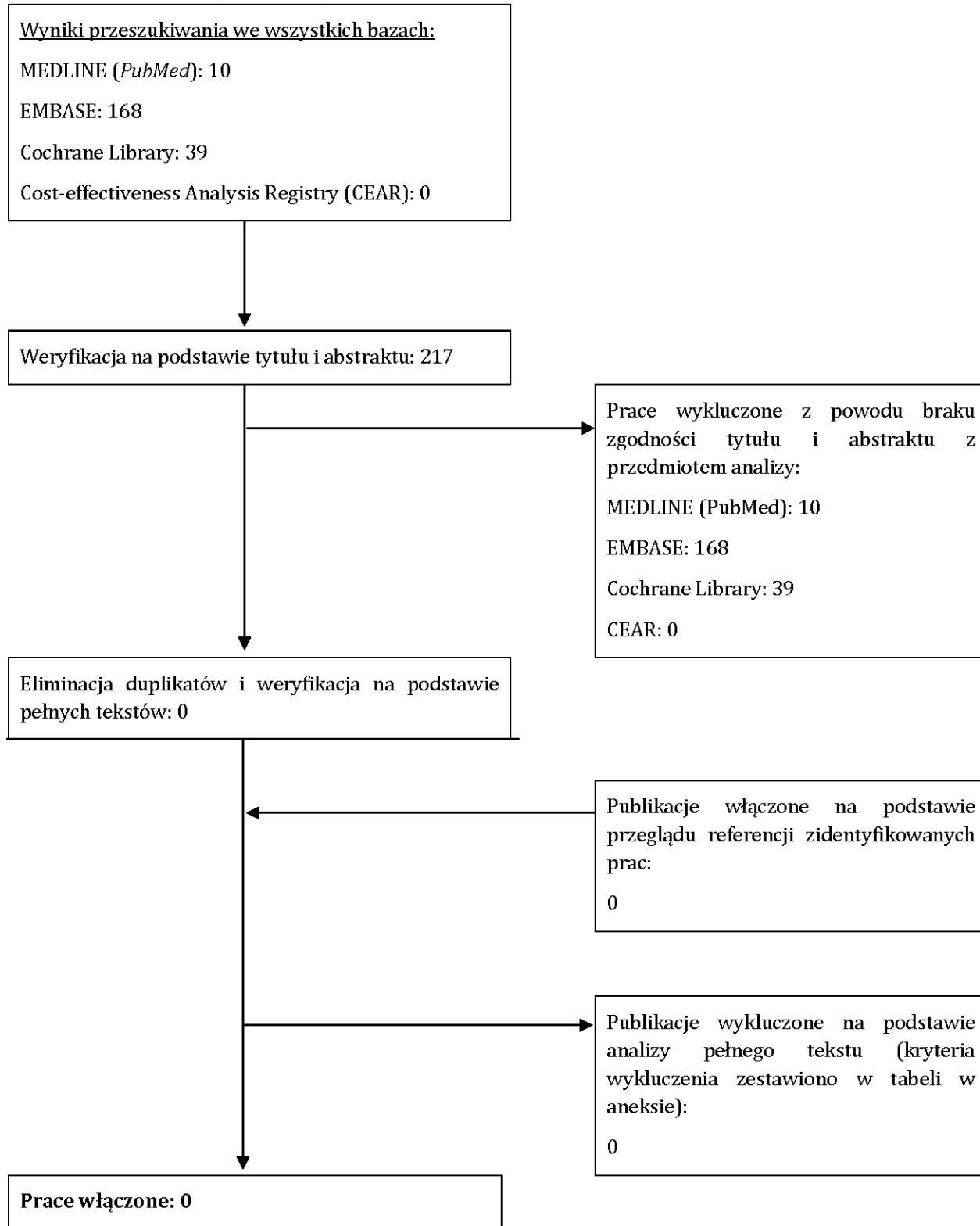
Przeszukiwań nie ograniczono ze względu na lek, nie stosowano też żadnych ograniczeń językowych.

Bazy elektroniczne przeszukiwano z data odcięcia 8 września 2015. Selekcji abstraktów dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (M.D., T.M.). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 8 września 2015 zidentyfikowano 2 prace, w tym 1 włączoną wskutek przeszukiwania referencji odnalezionych doniesień. Pełne teksty prac oceniane były pod kątem zgodności z kryteriami przeglądu. Diagram QUOROM⁵⁶/PRISMA⁵⁷ przedstawiający kolejne etapy selekcji prac przedstawiono na rysunku poniżej.

W procesie przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań ekonomicznych w których opublikowano wartości użyteczności dla atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego.

Rysunek 5. Schemat selekcji publikacji w przeglądzie wartości użyteczności u pacjentów z aHUS (zgodnie z QUOROM⁵⁶/PRISMA⁵⁷).



6.11 Jednoczynnikowa analiza wrażliwości

Parametry zestawione w tabeli poniżej testowano w jednoczynnikowej analizie wrażliwości. Ze względu na fakt, iż aHUS jest chorobą ultrarządką każdy z tych parametrów może mieć wpływ na wyniki uzyskane w modelu, jednakże jednocześnie brak jest danych klinicznych uzasadniających ich zmienność; z tego względu większość poniższych wartości testowano w szerokim zakresie zmienności +/- 50%.

Tabela 44. Wartości paramterów wykorzystanych w jednoczynnikowej analizie wrażliwości.

Parametr	Analiza podstawowa	Wartość minimalna	Wartość maksymalna	Źródło
Ekulizumab: dane z badań	Ze wszystkich badań	Z każdego badania osobno	Z każdego badania osobno	Legendre et al., badanie C10 (dane załączone do wniosku)
Wiek	28	12	45	Dane z badań +/- 50%
skuteczność ECU, progresja (kolejne stadia PChN)	Ze wszystkich badań	Tylko pacjenci z badań C08-002 i C08-003 Tylko pacjenci z badania C08-002 Tylko pacjenci z badania C08-003 Tylko pacjenci z badania C10-003 Tylko pacjenci z badania C10-004		badania prospektywne, C08-002 i C08-003 badanie prospektywne C08-002, przedłużenie do 3 lat badanie prospektywne C08-003, przedłużenie do 3 lat badanie prospektywne C10-003 badanie prospektywne C10-004
BSC: zwiększona śmiertelność, 6-miesięczny okres leczenia (+/- 50%)	0.04	0.02	0.06	Dane z badań (Coppo et al., 2010 ⁴¹) +/- 50%
BSC: prawdopodobieństwo spadku eGFR o 15 punktów, 6-miesięczny okres leczenia (+/- 50%)	0.367	0.183	0.55	Dane z badań +/- 50%
BSC: odsetek udanych przeszczepów (+/- 50%)	0.25	0.125	0.375	Legendre et al. ¹
BSC: śmiertelność związana z przeszczepem (+/- 50%)	1.3%	0.7%	2.0%	dane POLTRANSPLANT +/-50%

Koszty stanów zdrowia (+/- 50%)	podstawowe	-50%	50%	Opinia eksperta +/- 50%
Cena za fiolkę ekulizumabu (+/- 10%)	████████ zł	-10%	10%	Założenie
Wymiana osocza, 6 miesięcy (+/- 50%)	17 043 zł	-10%	10%	Opinia eksperta +/- 50%
BSC: użyteczność zdrowia (inkrement związany z podawaniem Ecu)	0,208	0,104	0,312	Dane z badań +/- 50%
ECU: użyteczność zdrowia (+/- 10%)	podstawowe	-10%	10%	Dane z badań +/- 10%
SNN: zwiększone ryzyko śmierci	0,099	0,049	0,148	Dane z Polskiego Rejestru Nefrologicznego data +/-50%
Stopa dyskontowa (koszty/efekty)	5%/3,5%	0%/0%; 5%/5%; 5%;0%		wytyczne AOTM

6.12 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Parametry z tabeli poniżej analizowano w probabilistycznej analizie wrażliwości. Ze względu na fakt, iż aHUS jest chorobą ultrarządką każdy z tych parametrów może mieć wpływ na wyniki uzyskane w modelu.

Tabela 45. Rozkład i parametry graniczne przyjęte w probabilistycznej analizie wrażliwości.

Zmienna	Średnia	Rozmiar próby, SD	Zróźnicowanie w probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA) i założony rozkład	Źródło
			Wyjściowy rozkład między stadiami PChN	
PChN 2	0,054	N=37		
PChN 3a	0,081	N=37		
PChN 3b	0,270	N=37	Tak, dla danych dotyczących pacjentów z badań C08-002 i C08-003 zastosowano metodę bootstrap, co zróźnicowało rozkład wyjściowy	Badania prospektywne, C08-002 i C08-003, w chwili rozpoczęcia leczenia
PChN 4	0,297	N=37		
PChN 5	0,297	N=37		
skuteczność ECU, progresja (kolejne stadia PChN)	Patrz macierz Markowa	Metoda bootstrap, zmienność nieparametryczna	Tak, pacjenci z badań C08-002 i C08-003, metoda bootstrap	Badania prospektywne, C08-002 i C08-003
BSC: zwiększona śmiertelność (oprócz tej spowodowanej przez przeszczep/SNN), prawdopodobieństwo przejścia w przeliczeniu na 6 miesięcy	0,04	N=54	Tak, rozkład beta, N=54, 13% śmiertelność po 17,8 miesiącach	Coppo et al. 2010 ⁴¹ (oparte na 13% śmiertelności po 17,8 miesiącach)
BSC: prawdopodobieństwo spadku eGFR o 15 punktów, prawdopodobieństwo przejścia w przeliczeniu na 6 miesięcy	0,367	Błąd standardowy (SE) w regresji	Tak, rozkład normalny, średnia=współczynnik, Odchylenie standardowe (SD)=SE	Analiza danych z okresu przed rozpoczęciem leczenia z badań C08-002 i C08-003
BSC: prawdopodobieństwo przeszczepu nerek w stanie SNN	0,349	N=37	Tak, rozkład beta, N=37, 25 zdarzeń na 352*37 dni	Okres przed rozpoczęciem leczenia, badania C08-002 i C08-003. W okresie przed rozpoczęciem leczenia było (352*37) dni obserwacji. 25 przeszczepów przeprowadzono u 16 pacjentów. Punkt środkowy z "Niewydolność przeszczepu raportowana jest u 60-90% pacjentów w ciągu 1 roku", (Legendre et al 2013; ¹ Zuber, 2011; Le Quintrec 2013; Noris et al 2010 ¹²)
BSC: prawdopodobieństwo powodzenia operacji przeszczepu	0,25	NA	Tak, rozkład równomierny między 40% a 10%	
Koszty stanów zdrowia				

koszty opieki w stadium PChN 0, 1, 2	578 zł/ 751 zł	SD=średnia	Tak, gamma, założono SD=średnia	
koszty opieki w stadium PChN 3, 4	618 zł/1072 zł	SD=średnia	Tak, gamma, założono SD=średnia	
SNN	26,188 zł/26,629 zł	SD=średnia	Tak, gamma, założono SD=średnia	
Koszt przeszczepu	76,555 zł/77,124 zł	SD=średnia	Tak, gamma, założono SD=średnia	
Koszt opieki po udanym przeszczepie (funkcje nerek przywrócone do stanu PChN 3a)	10,009 zł/10,485 zł	SD=średnia	Tak, gamma, założono SD=średnia	
Wzrost wartości użyteczności wynikający z leczenia Ecu	0,208	N=37	Tak, oparte na wartościach średnich i SD w Legendre et al. dla każdego badania	Legendre et al. (2013), ¹ w tygodniu 64
		Użyteczności w linii ekulizumabu (inkrement roczny)		
ecu + PChN 0, 1, 2	1	0	Tak, beta	badania prospektywne, C08-002 i C08-003, w tygodniu 52
ecu + PChN 3, 4	0,870	0,189	Tak, beta	badania prospektywne, C08-002 i C08-003, w tygodniu 52
ecu + SNN	0,867	0,18	Tak, beta	badania prospektywne, C08-002 i C08-003, w tygodniu 52

7. Wyniki analizy

7.1 Perspektywa płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia)

Wyniki dla perspektywy płatnika publicznego przedstawiono poniżej.

7.1.1 Wyniki analizy podstawowej

Zdyskontowane inkrementalne i całkowite efekty zdrowotne dla ekulizumabu i BSC przedstawiono w poniższej tabeli. Model szacuje, że stosowanie ekulizumabu prowadzi do wzrostu długości życia o 28,47 lat i QALY o 13,98 w porównaniu do leczenia standardowego (dyskontowanie na poziomie 3,5% w skali roku).

Tabela 46. Zdyskontowane inkrementalne i całkowite efekty zdrowotne – perspektywa NFZ

	Zdyskontowane efekty zdrowotne		
	Ekulizumab	BSC	Różnica
Zyskane lata życia (LYG)	36,35	7,9	28,47
QALY	18,01	4,02	13,98

Zdyskontowane inkrementalne i całkowite koszty stosowania ekulizumabu i BSC przedstawiono w poniższej tabeli. Stosowanie ekulizumabu wiąże się ze zmniejszeniem kosztów leczenia późnych (poważnych) stadiów choroby, w tym stadium PChN 3-4, schyłkowej niewydolności nerek i przeszczepu nerek. Ekulizumab zwiększa całkowite koszty terapii ze względu na swoją cenę wynikającą ze statusu leku sierocznego stosowanego w chorobie ultrarządziej.

Tabela 47. Zdyskontowane koszty inkrementalne i całkowite – perspektywa wspólna.

Kategoria kosztów	Zdyskontowane koszty		
	Ekulizumab	BSC	Różnica
PChN 0-1-2	11 656 zł	4774 zł	6882 zł
PChN 3-4	5664 zł	107 500 zł	-101 837 zł
SNN	27 716 zł	128 401 zł	-100 685 zł
Przeszczep	0 zł	173 100 zł	-173 100 zł

Udany przeszczep, bieżące koszty	0 zł	4 073 zł	-4 073 zł
Koszty leczenia biologicznego (Ecu)	██████████	0 zł	██████████
Całkowite koszty bezpośrednie	██████████	417 848 zł	██████████

7.1.2 Jednoczynnikowa analiza wrażliwości

Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości przedstawiono w tabeli poniżej. Parametry krytyczne w tym wyjściowy wiek pacjenta, wybór badań oraz cena ekulizumabu miały największy wpływ na uzyskane wyniki.

Tabela 48. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego.

Parametr	Założenia podstawowe	Wrażliwość	Koszt BSC	Koszt Ecu	Inkrement kosztów	BSC Korzyść terapeutyczna	ECU Korzyść terapeutyczna	Inkrement QALYs	Inkrement LY
Założenia podstawowe	Wszystkie	Brak	417 848 zł	████████	████████	4,022	18,005	13,983	28,465
Wiek	28	45	397 482 zł	████████	████████	3,794	13,973	10,178	16,234
	28	12	420 993 zł	████████	████████	4,061	20,300	16,239	40,327
Wszyscy pacjenci biorący udział w badaniach (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004)	Wszystkie badania	C08-002 & C08-003	418 594 zł	████████	████████	4,082	18,302	14,220	30,092
Tylko pacjenci z badania C08-002	Wszystkie badania	tylko 002	419 458 zł	████████	████████	4,000	18,600	14,600	29,815
Tylko pacjenci z badania C08-003	Wszystkie badania	tylko 003	417 860 zł	████████	████████	4,151	18,505	14,354	31,863
Tylko pacjenci z badania C10-003	Wszystkie badania	tylko C10-003	415 388 zł	████████	████████	4,120	20,304	16,184	32,136
Tylko pacjenci z badania C10-004	Wszystkie badania	tylko C10-004	418 495 zł	████████	████████	3,916	14,409	10,494	20,329
BSC: zwiększona śmiertelność, 6-miesięczny okres leczenia (+/- 50%)	0,04	0,06	385 237 zł	████████	████████	3,633	18,005	14,373	29,356
	0,04	0,02	459 286 zł	████████	████████	4,527	18,005	13,478	27,254
BSC: prawdopodobieństwo spadku eGFR o 15 punktów, 6-miesięczny okres leczenia (+/- 50%)	0,367	0,550	425 211 zł	████████	████████	3,866	18,005	14,140	28,827
	0,367	0,183	403 291 zł	████████	████████	4,311	18,005	13,694	27,763

Ekulizumab (Soliris®) w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS). Analiza efektywności kosztów.

BSC: odsetek udanych przeszczepów (+/- 50%)	0,25	0,375	412 658 zł	████████	████████	4,158	18,005	13,848	28,128
	0,25	0,125	424 229 zł	████████	████████	3,857	18,005	14,149	28,875
BSC: śmiertelność związana z przeszczepem (+/- 50%)	1,3%	2,0%	413 265 zł	████████	████████	3,975	18,005	14,031	28,579
	1,3%	0,7%	422 548 zł	████████	████████	4,071	18,005	13,935	28,348
Koszty stanów zdrowia (+/- 50%)	podstawowe	50%	626 772 zł	████████	████████	4,022	18,005	13,983	28,465
	podstawowe	-50%	208 924 zł	████████	████████	4,022	18,005	13,983	28,465
Cena za fiolkę ekulizumabu (+/- 10%)	████████	████████	417 848 zł	████████	████████	4,022	18,005	13,983	28,465
	████████	████████	417 848 zł	████████	████████	4,022	18,005	13,983	28,465
Wymiana osocza, 6 miesięcy (+/- 50%)	17 043 zł	25 565 zł	490 573 zł	████████	████████	4,022	18,005	13,983	28,465
	17 043 zł	8 522 zł	345 124 zł	████████	████████	4,022	18,005	13,983	28,465
BSC: użyteczność zdrowia (inkrement związany z podawaniem Ecu)	0,208	0,312	417 848 zł	████████	████████	3,390	18,005	14,615	28,465
	0,208	0,104	417 848 zł	████████	████████	4,654	18,005	13,351	28,465
ECU: użyteczność zdrowia (+/- 10%)	podstawowe	10%	417 848 zł	████████	████████	4,543	18,005	13,462	28,465
	podstawowe	-10%	417 848 zł	████████	████████	3,493	18,005	14,512	28,465
SNN: zwiększone ryzyko śmierci	0,099	0,148	337 620 zł	████████	████████	3,214	17,054	13,840	28,089
	0,099	0,049	559 510 zł	████████	████████	5,520	19,156	13,636	27,347
Stopa dyskontowa (koszty/efekty)	5%/3 5%	0%/0%	564 345 zł	████████	████████	5,053	34,685	29,632	28,465
	5%/3,5%	5%/5%	417 848 zł	████████	████████	3,704	14,522	10,818	28,465
	5%/3,5%	5%/0%	417 848 zł	████████	████████	5,053	34,685	29,632	28,465

7.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wykres punktowy wyników inkrementalnych wskazuje, że leczenie ekulizumabem jest silnie związane z przyrostem QALY. Średnia wartość inkrementalna QALY wyniosła 14,1 przy 95% CI (12,3; 16,5). Żadna z przeprowadzonych symulacji nie dała przyrostu QALY niższego niż 9.



7.2 Perspektywa wspólna (pacjenta i NFZ)

Wyniki z perspektywy wspólnej (pacjenta i płatnika publicznego) przedstawiono poniżej.

7.2.1 Wyniki analizy podstawowej

Zdyskontowane inkrementalne i całkowite efekty zdrowotne dla ekulizumabu i BSC przedstawiono w poniższej tabeli. Model szacuje, że stosowanie ekulizumabu prowadzi do wzrostu długości życia o 28,47 lat i QALY o 13,98 w porównaniu do leczenia standardowego (dyskontowanie na poziomie 3,5% w skali roku).

Tabela 49. Zdyskontowane inkrementalne i całkowite efekty zdrowotne – perspektywa wspólna.

	Zdyskontowane efekty zdrowotne		
	Ekulizumab	BSC	Różnica
Zyskane lata życia (LYG)	36,35	7,9	28,47
QALY	18,01	4,02	13,98

Zdyskontowane inkrementalne i całkowite koszty stosowania ekulizumabu i BSC przedstawiono w poniższej tabeli. Stosowanie ekulizumabu wiąże się ze zmniejszeniem kosztów leczenia późnych (poważnych) stadiów choroby, w tym stadium PChN 3-4, schyłkowej niewydolności nerek i przeszczepu nerek. Ekulizumab zwiększa całkowite koszty terapii ze względu na swoją cenę wynikającą ze statusu leku sierocznego stosowanego w chorobie ultraradkiej.

Tabela 50. Zdyskontowane koszty inkrementalne i całkowite – perspektywa wspólna.

Kategoria kosztów	Zdyskontowane koszty		
	Ekulizumab	BSC	Różnica
PChN 0-1-2	15 131 zł	4 800 zł	10 331 zł
PChN 3-4	9 820 zł	109 485 zł	-99 665 zł
SNN	28 183 zł	130 566 zł	-102 383 zł
Przeszczep	0 zł	174 096 zł	-174 096 zł
Udany przeszczep, bieżące koszty	0 zł	4 266 zł	-4 266 zł
Koszty leczenia biologicznego (Ecu)	██████████	0 zł	██████████
Całkowite koszty bezpośrednie	██████████	423 214 zł	██████████

7.2.2 Jednoczynnikowa analiza wrażliwości

Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości przedstawiono w tabeli poniżej. Parametry krytyczne w tym wyjściowy wiek pacjenta, wybór badań oraz cena ekulizumabu miały największy wpływ na uzyskane wyniki.

Tabela 51. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości – perspektywa wspólna.

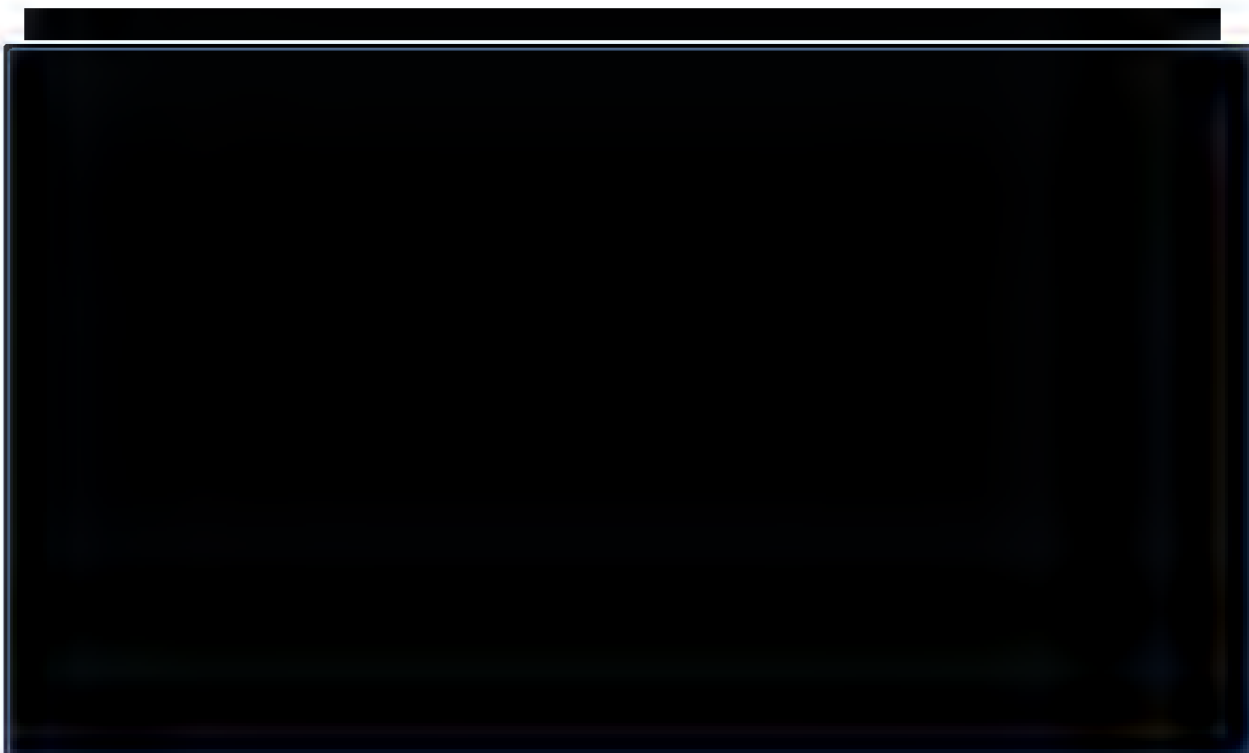
Parametr	Założenia podstawowe	Wrażliwość	Koszt BSC	Koszt Ecu	Inkrement kosztów	BSC Korzyść terapeutyczna	ECU Korzyść terapeutyczna	Inkrement QALYs	Inkrement LY
Założenia podstawowe	Wszystkie	Brak	423 214 zł	██████████	██████████	4,022	18,005	13,983	28,465
Wiek	28	45	402 572 zł	██████████	██████████	3,794	13,973	10,178	16,234
	28	12	426 403 zł	██████████	██████████	4,061	20,300	16,239	40,327
Wszyscy pacjenci biorący udział w badaniach (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004)	Wszystkie badania	C08-002 & C08-003	424 038 zł	██████████	██████████	4,082	18,302	14,220	30,092
Tylko pacjenci z badania C08-002	Wszystkie badania	tylko 002	424 856 zł	██████████	██████████	4,000	18,600	14,600	29,815
Tylko pacjenci z badania C08-003	Wszystkie badania	tylko 003	423 343 zł	██████████	██████████	4,151	18,505	14,354	31,863
Tylko pacjenci z badania C10-003	Wszystkie badania	tylko C10-003	420 721 zł	██████████	██████████	4,120	20,304	16,184	32,136
Tylko pacjenci z badania C10-004	Wszystkie badania	tylko C10-004	423 809 zł	██████████	██████████	3,916	14,409	10,494	20,329
BSC: zwiększona śmiertelność, 6-miesięczny okres leczenia (+/- 50%)	0,04	0,06	390 125 zł	██████████	██████████	3,633	18,005	14,373	29,356
	0,04	0,02	465 264 zł	██████████	██████████	4,527	18,005	13,478	27,254
BSC: prawdopodobieństwo spadku eGFR o 15 punktów, 6-miesięczny okres leczenia (+/- 50%)	0,367	0,550	430 450 zł	██████████	██████████	3,866	18,005	14,140	28,827
	0,367	0,183	408 878 zł	██████████	██████████	4,311	18,005	13,694	27,763
BSC: odsetek udanych	0,25	0,375	418 236 zł	██████████	██████████	4,158	18,005	13,848	28,128

Ekulizumab (Soliris®) w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS). Analiza efektywności kosztów.

przeszczepów (+/- 50%)									
	0,25	0,125	429 337 zł			3,857	18,005	14,149	28,875
BSC: śmiertelność związana z przeszczepem (+/- 50%)	1,3%	2,0%	418 571 zł			3,975	18,005	14,031	28,579
	1,3%	0,7%	427 975 zł			4,071	18,005	13,935	28,348
Koszty stanów zdrowia (+/- 50%)	podstawowe	50%	634 822 zł			4,022	18,005	13,983	28,465
	podstawowe	-50%	211 607 zł			4,022	18,005	13,983	28,465
Cena za fiolkę ekulizumabu (+/- 10%)			423 214 zł			4,022	18,005	13,983	28,465
			423 214 zł			4,022	18,005	13,983	28,465
Wymiana osocza, 6 miesięcy (+/- 50%)	17,043 zł	25,565 zł	495 939 zł			4,022	18,005	13,983	28,465
	17,043 zł	8,522 zł	350 490 zł			4,022	18,005	13,983	28,465
BSC: użyteczność zdrowia (inkrement związany z podawaniem Ecu)	0.208	0.312	423 214 zł			3,390	18,005	14,615	28,465
	0.208	0.104	423 214 zł			4,654	18,005	13,351	28,465
ECU: użyteczność zdrowia (+/- 10%)	podstawowe	10%	423 214 zł			4,543	18,005	13,462	28,465
	podstawowe	-10%	423 214 zł			3,493	18,005	14,512	28,465
SNN: zwiększone ryzyko śmierci	0.099	0.148	341 954 zł			3,214	17,054	13,840	28,089
	0.099	0.049	566 714 zł			5,520	19,156	13,636	27,347
Stopa dyskontowa (koszty/efekty)	5%/3,5%	0%/0%	571 713 zł			5,053	34,685	29,632	28,465
	5%/3,5%	5%/5%	423 214 zł			3,704	14,522	10,818	28,465
	5%/3,5%	5%/0%	423 214 zł			5,053	34,685	29,632	28,465

7.2.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wykres punktowy wyników inkrementalnych wskazuje, że leczenie ekulizumabem jest silnie związane z przyrostem QALY. Średnia wartość inkrementalna QALY wyniosła 14,1 przy 95% CI (12,1; 16,4). Żadna z przeprowadzonych symulacji nie dała przyrostu QALY niższego niż 9.



8. Podsumowanie i wnioski

Celem analizy była ocena ekonomiczna (analiza kosztów i konsekwencji) finansowania ekulizumabu (Soliris®, Alexion) w ramach nowo utworzonego programu lekowego w populacji chorych z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowego (aHUS).

Obecnie nie istnieje terapia aktywna, która mogłaby stanowić komparator w leczeniu aHUS. Wcześniejsze terapie aHUS ograniczały się głównie do leczenia podtrzymującego, w tym wlewu i/lub wymiany osocza, dializy lub przeszczepu nerki. W związku z brakiem odpowiedniego komparatora w analizie kosztów konsekwencji porównano ekulizumab z istniejącą praktyką lekarską (ang. *best supportive care, BSC*) w horyzoncie dożywotnym. W analizie założono, że u wszystkich pacjentów występuje aHUS początkowo manifestowany poprzez objawy mikroangiopatii zakrzepowej aktywowanej ścieżką dopełniacza (ang. *complement-mediated thrombotic microangiopathy, TMA*), co jest zgodne ze wskazaniem oraz praktyką kliniczną w Polsce.

Funkcjonowanie nerek jest poważnie i przewlekle upośledzone u pacjentów z aHUS. Obrazowanie progresji choroby przez kolejne stadia przewlekłej choroby nerek (ang. *chronic kidney disease, PChN*) u pacjentów leczonych ekulizumabem oraz w grupie otrzymującej opiekę standardową oparto na modelowaniu statystycznym zmiany szacunkowego współczynnika przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated glomerular filtration rate, GFR*) obserwowanego w badaniach klinicznych u pacjentów przed podaniem ekulizumabu.

Dane z rejestru mikroangiopatii zakrzepowej zostały wykorzystane do zwalidowania zarówno modelu opartego na stadiach przewlekłej choroby nerek jak i śmiertelności niezwiązanej z chorobą nerek u pacjentów poddanych terapii standardowej. W przypadku pacjentów otrzymujących ekulizumab, modelowanie oparto na danych z badań prospektywnych C08-002 i C08-003, opublikowanych w Legendre et al., 2013,¹ jak również na wstępnych danych z trwających danych prospektywnych C10-003 i C10-004.

Objawów mikroangiopatii zakrzepowej niezwiązanych z funkcjonowaniem nerek nie modelowano jako oddzielnych stanów ze względu na ograniczenie danych, jednakże należy podkreślić, iż proces ten może dotyczyć różnych organów. Ze względu na brak odpowiednich danych w przypadku pacjentów przyjmujących opiekę standardową, konsekwencje mikroangiopatii zakrzepowej zostały pominięte, za wyjątkiem ich bezpośredniego związku z użytecznością zdrowia i zwiększoną śmiertelnością niezwiązaną z funkcjonowaniem nerek.

W modelu nie uwzględniono żadnych konsekwencji zdrowotnych lub kosztowych wystąpienia zdarzeń niepożądanych, ze względu na dobry profil bezpieczeństwa ekulizumabu oraz brak danych pochodzących z badań klinicznych w przypadku opieki standardowej.

Bezpośrednie koszty zużycia zasobów związane są z kosztami stanu zdrowia pacjenta, leków oraz terapii. Wyniki obejmują zyskane lata życia (LYG), zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY) i koszty. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), uwzględniając stopy dyskontowania przyjęte przez AOTM/AOTMiT. Przeprowadzono jednoczynnikową i probabilistyczną analizę wrażliwości testując szereg parametrów.

Stosowanie ekulizumabu wiąże się ze wzrostem LYG o 28,47 i QALY o 13,98 w stosunku do leczenia standardowego (dyskontowanie na poziomie 3,5% w skali roku). Ta wyjątkowo duża korzyść z terapii obrazuje obecne obciążenie dla pacjentów związane z aHUS oraz niezwykle efekty leczenia osiągane dzięki zastosowaniu ekulizumabu. Ekulizumab stanowi przełom dla pacjentów z aHUS, jest to pierwszy i jedyny lek pozytywnie wpływający na życie i rokowanie chorych.

Stosowanie ekulizumabu prowadzi do obniżenia kosztów leczenia późnych, poważnych etapów choroby nerek (PChN 3-4): w przypadku schyłkowej niewydolności nerek o 91-95%, przy PChN 5 o 78% oraz eliminuje koszty przeszczepu nerek (100% redukcja kosztów, wszystkie koszty dyskontowane przy stopie 5% w skali roku). Ekulizumab zwiększa całkowite koszty terapii ze względu na swoją cenę wynikającą ze statusu leku sierocego stosowanego w chorobie ultraradkiej.

Parametry krytyczne w tym wyjściowy wiek pacjenta, wybór badań oraz cena ekulizumabu miały największy wpływ na uzyskane wyniki

Wykres punktowy wyników inkrementalnych wskazuje, że leczenie ekulizumabem jest silnie związane z przyrostem QALY. Żadna z przeprowadzonych symulacji nie dała przyrostu QALY niższego niż 9. Analiza wskazuje, że stosowanie ekulizumabu wiąże się ze znacznymi korzyściami klinicznymi.

Przeprowadzono analizę kosztów konsekwencji, ponieważ standardowa metodologia stosowana w analizach ekonomicznych, związana ze obliczaniem wartości ICER i porównywaniem jej z obowiązującym w danym kraju progrem, nie stanowi użytecznego narzędzia w ocenie leków stosowanych w chorobach ultraradkich, takich jak ekulizumab. Współczynniki efektywności kosztowej (np. ICER) mogą być sztucznie zwiększone poprzez brak aktywnych komparatorów, ponadto przyjęte wartości progów opłacalności nie uwzględniają zazwyczaj wyjątkowej sytuacji pacjentów z chorobami ultraradkimi. Wydaje się, że w tym przypadku metodologie oparte na analizie wpływu na budżet mają większe zastosowanie.

aHUS jest chorobą ultraradką, a więc zdiagnozowanych zostanie bardzo niewielu pacjentów, narażonych na większe ryzyko śmierci a także niepełnosprawność wynikającą z powikłań systemowych spowodowanych TMA wyzwalaną układem dopełniacza.

Ekulizumab został dokładnie przeanalizowany i zatwierdzony przez EMA w zakresie leczenia dorosłych i dzieci dotkniętych aHUS. Wierzymy, że wszyscy pacjenci odniosą korzyści z tej ratującej życie terapii.

9. Aneksy

9.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych – metodologia

Tabela 52. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library w celu zidentyfikowania analiz ekonomicznych – data odcięcia: 08.10.2015.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	MeSH descriptor: [Hemolytic-Uremic Syndrome] explode all trees	38
#2	Atypical Hemolytic Uremic Syndrome	6
#3	Nonenteropathic HUS	0
#4	Non-Shiga-Like Toxin-Associated HUS	0
#5	Non-Stx-Hus	0
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	39
#7	eculizumab	51
#8	Soliris	8
#9	#7 OR #8	51
#10	#6 AND #9	5

Tabela 53. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE w celu zidentyfikowania analiz ekonomicznych – data odcięcia: 07.10.2015.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	'hemolytic uremic syndrome'/exp OR 'hemolytic uremic syndrome'	9658
#2	'eculizumab'/exp OR 'eculizumab'	2451
#3	'soliris'/exp OR 'soliris'	2378
#4	#2 OR #3	2452
#5	#1 AND #4	716
#6	'economic aspect'/exp OR 'economic aspect'	1224875
#7	#5 AND #6	45

Tabela 54. Strategia przeszukiwania bazy Medline (Pubmed) w celu zidentyfikowania analiz ekonomicznych – data odcięcia: 13.10.2015.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	eculizumab [Supplementary Concept]	431

#2	eculizumab [Text Word]	761
#3	Soliris [Text Word]	17
#4	#1 OR #2 OR #3	761
#5	Atypical Hemolytic Uremic Syndrome [MeSH Terms]	257
#6	Atypical Hemolytic Uremic Syndrome [Text Word]	609
#7	Nonenteropathic HUS [Text Word]	1
#8	Non-Shiga-Like Toxin-Associated HUS [Text Word]	0
#9	Non-Stx-Hus [Text Word]	6
#10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	616
#11	#4 AND #10	204
#12	Economics [MeSH Terms]	508714
#13	Economics [Text Word]	399843
#14	cost [Text Word]	363476
#15	#12 OR #13 OR #14	797476
#16	#11 AND #15	10

Tabela 55. Strategia przeszukiwania rejestru analiz efektywności kosztów w celu zidentyfikowania analiz ekonomicznych – data odcięcia: 13.10.2015.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	eculizumab	0
#2	Soliris	0

9.2 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych – wykaz badań włączonych i wykluczonych z przeglądu

Tabela 56. Prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.

Lp.	Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
1	Zuber 2012a	Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, Loirat C, Frémeaux-Bacchi V; French Study Group for aHUS/C3G. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. <i>Nat Rev Nephrol.</i> 2012 Nov;8(11):643-57.	Przedstawienie jedynie oszacowania rocznych kosztów terapii– brak oszacowania kosztów i efektów.
2	Zuber 2012b	Zuber J, Le Quintrec M, Krid S, Bertoye C, Gueutin V, Lahoche A, Heyne N, Ardissino G, Chatelet V, Noël LH, Hourmant M, Niaudet P, Frémeaux-Bacchi V, Rondeau E, Legendre C, Loirat C; French Study Group for Atypical HUS.	Model porównuje koszty leczenia ekulizumabem i terapii poprzez wymianę

Lp.	Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
		Ecuzumab for atypical hemolytic uremic syndrome recurrence in renal transplantation. Am J Transplant. 2012 Dec;12(12):3337-54.	osocza, nie podano jednak współczynnika efektywności kosztów. Przedstawiono także dane kosztowe HAS oraz subiektywną opinię o wyższej efektywności kosztowej terapii anty-C5.

9.3 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia – metodologia

Tabela 57. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library w celu zidentyfikowania wartości użyteczności dla atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego – data odcięcia: 08.10.2015.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	MeSH descriptor: [Hemolytic-Uremic Syndrome] explode all trees	38
#2	Atypical Hemolytic Uremic Syndrome	6
#3	Nonenteropathic HUS	0
#4	Non-Shiga-Like Toxin-Associated HUS	0
#5	Non-Stx-Hus	0
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	39

Tabela 58. Strategia przeszukiwania bazy Medline (Pubmed) w celu zidentyfikowania wartości użyteczności dla atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego – data odcięcia: 08.10.2015.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Atypical Hemolytic Uremic Syndrome [MeSH Terms]	257
#2	Atypical Hemolytic Uremic Syndrome [Text Word]	609
#3	Nonenteropathic HUS [Text Word]	1
#4	Non-Shiga-Like Toxin-Associated HUS [Text Word]	0
#5	Non-Stx-Hus [Text Word]	6
#6	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	616
#7	utilit*[Text Word]	138 087
#8	"Quality of Life"[Mesh]	128628
#9	#7 OR #8	263112
#10	#6 AND #7	10

Tabela 59. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE w celu zidentyfikowania wartości użyteczności dla atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego – data odcięcia: 08.10.2015.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	'hemolytic uremic syndrome'/exp OR 'hemolytic uremic syndrome'	9660
#2	'quality of life'/exp OR 'quality of life'	368 510
#3	utilit*	185 285
#4	#2 OR #3	540 980
#5	#1 AND #4	168

Tabela 60. Strategia przeszukiwania rejestru analiz efektywności kosztów w celu zidentyfikowania wartości użyteczności dla atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego – data odcięcia: 08.10.2015.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Atypical Hemolytic Uremic Syndrome	0
#2	Nonenteropathic HUS	0
#3	Non-Shiga-Like Toxin-Associated HUS	0
#4	Non-Stx-Hus	0

9.4 Wyceny punktów rozliczeniowych ze wszystkich województw zgodnie z informatorem o umowach Narodowego Funduszu Zdrowia

Tabela 61. Wycena punktu dla świadczenia leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe) – kwalifikacja i weryfikacja leczenia w chorobach ultrarazadkich (kod produktu kontraktowanego – 03.0000.203.02).

Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	Nazwa świadczeniodawcy	Średnia cena punktu (zł)
Mazowiecki	Instytut „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie	51,00
Produkt nie jest kontraktowany w innych województwach		

Tabela 62. Wycena punktu dla świadczenia leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe) – Leczenie choroby Gaucher'a* (kod produktu kontraktowanego – 03.0000.323.02).

Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	Nazwa świadczeniodawcy	Średnia cena punktu (zł)
Dolnośląski	"Miedziowe Centrum Zdrowia" s.a. w Lubinie	52,00
Kujawsko-Pomorski	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej	52,00
Lubelski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1 w Lublinie	52,00
Lubuski	Szpital Wojewódzki SPZOZ w Zielonej Górze	52,00
Łódzki	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi	52,00
Małopolski	Uniwersyteckie Lecznictwo Szpitalne	52,00
Mazowiecki	Instytut Psychiatrii i Neurologii	51,00
Opolski	Prudnickie Centrum Medyczne Spółka Akcyjna - Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Prudniku	52,00
Podkarpacki	Szpital Wojewódzki nr 2 im. św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie	52,00
Podlaski	Uniwersytecki Dziecięcy Szpital Kliniczny im. L. Zamenhofs w Białymstoku	52,00
Pomorski	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne	52,00
Śląski	Szpital Miejski w Tychach	52,00
Świętokrzyski	Wojewódzki Szpital Zespolony w Kielcach	52,00
Warmińsko-Mazurski	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Olsztynie	52,00
Wielkopolski	Szpital Kliniczny im. Heliadora Święcickiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	52,00
Zachodniopomorski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 im. prof. Tadeusza Sokołowskiego PUM	52,00
Mediana		52,00

* Dla innych chorób ultrarazadkich cena punktu jest taka sama

Tabela 63. Wycena punktu dla świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie – hemodializoterapia (kod produktu kontraktowanego – 11.4132.002.12).

Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	Nazwa świadczeniodawcy	Średnia cena punktu (zł)
Dolnośląski	Fresenius Nephrocare Polska Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością	414,00
Kujawsko-Pomorski	Szpital Uniwersytecki Nr 1 im. dr. Antoniego Jurasza w Bydgoszczy	414,00
Lubelski	Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki im. Papieża Jana Pawła II w Zamościu	414,00
Lubuski	Szpital Wojewódzki SPZOZ w Zielonej Górze	414,00
Łódzki	Niepubliczny Zakład Specjalistycznej Opieki Zdrowotnej Avitum	414,00
Małopolski	Centrum Dializ Fresenius	414,00
Mazowiecki	Fresenius Nephrocare Polska Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością	414,00
Opolski	Centrum Dializa – Opieka Specjalistyczna	414,00
Podkarpacki	Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Diaverum w Przemyślu	414,00
Podlaski	Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku	414,00
Pomorski	Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Diaverum Gdańsk Kartuska	414,00
Śląski	Centrum Dializ Fresenius Nephrocare	414,00
Świętokrzyski	Centrum Dializ Fresenius	414,00
Warmińsko-Mazurski	Diaverum Polska Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością	414,00
Wielkopolski	Centrum Dializ Fresenius	414,00
Zachodniopomorski	Szpital Wojewódzki im. M Kopernika w Koszalinie	414,00
Mediana		414,00

Tabela 64. Wycena punktu w zakresie świadczeń ambulatoryjnej opieki specjalistycznej – świadczenia w zakresie hematologii.

Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	Nazwa świadczeniodawcy	Średnia cena punktu (zł)
Dolnośląski	Wojewódzkie Centrum Medyczne "Dobrzyńska"	9,20
Kujawsko-Pomorski	Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr. Jana Bizuela w Bydgoszczy	9,70
Lubelski	Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki im. papieża Jana Pawła II w Zamościu	9,40
Lubuski	Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wlkp. spółka z ograniczoną odpowiedzialnością	10,20
Łódzki	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi	10,50
Małopolski	Uniwersyteckie Lecznictwo Szpitalne	10,00
Mazowiecki	Centralny Szpital Kliniczny MSW w Warszawie	11,50
Opolski	Szpital Wojewódzki w Opolu - Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej	10,20
Podkarpacki	Wojewódzki Szpital Podkarpacki im. Jana Pawła II w Krośnie	9,10

Podlaski	Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku	10,10
Pomorski	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne	10,00
Śląski	Zespół Wojewódzkich Przychodni Specjalistycznych	10,20
Świętokrzyski	Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach	10,00
Warmińsko-Mazurski	Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Dziecięcy im. prof. dr Stanisława Popowskiego w Olsztynie	9,60
Wielkopolski	Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	9,20
Zachodniopomorski	Szpital Wojewódzki im. M. Kopernika w Koszalinie	9,28
Mediana		10,00

Tabela 65. Wycena punktu w zakresie świadczeń ambulatoryjnej opieki specjalistycznej – świadczenia w zakresie nefrologii.

Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	Nazwa świadczeniodawcy	Średnia cena punktu (zł)
Dolnośląski	Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu	9,20
Kujawsko-Pomorski	Regionalny Szpital Specjalistyczny im. dr Władysława Biegańskiego w Grudziądzu	8,80
Lubelski	Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki im. papieża Jana Pawła II w Zamościu	8,90
Lubuski	Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wlkp. spółka z ograniczoną odpowiedzialnością	9,30
Łódzki	Szpital Wojewódzki im. prymasa kardynała Stefana Wyszyńskiego w Sieradzu	9,60
Małopolski	Uniwersyteckie Lecznictwo Szpitalne	9,30
Mazowiecki	Centralny Szpital Kliniczny MSW w Warszawie	10,00
Opolski	Publiczny Samodzielny Zakład Opieki Zdrowotnej Wojewódzkie Centrum Medyczne w Opolu	9,30
Podkarpacki	Wojewódzki Zespół Specjalistyczny w Rzeszowie	8,90
Podlaski	Sp ZOZ Wojewódzki Szpital Zespolony im. J. Śniadeckiego	9,50
Pomorski	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne	8,01
Śląski	Zespół Wojewódzkich Przychodni Specjalistycznych	9,30
Świętokrzyski	Powiatowy Zakład Opieki Zdrowotnej w Starachowicach	9,10
Warmińsko-Mazurski	Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Dziecięcy im. prof. dr Stanisława Popowskiego w Olsztynie	9,60
Wielkopolski	Szpital Wojewódzki w Poznaniu	9,20
Zachodniopomorski	Samodzielny Publiczny Wojewódzki Szpital Zespolony w Szczecinie	8,98
Mediana		9,25

Tabela 66. Wycena punktu w zakresie świadczeń ambulatoryjnej opieki specjalistycznej – świadczenia w zakresie transplantologii.

Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	Nazwa świadczeniodawcy	Średnia cena punktu (zł)
Dolnośląski	Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu	9,2
Kujawsko-Pomorski	Szpital Uniwersytecki Nr 1 Im. Dr. Antoniego Jurasza W Bydgoszczy	9,40
Lubelski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1 W Lublinie	10,45
Łódzki	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Uniwersytecki Szpital Kliniczny Nr 1 im. Norberta Barlickiego Uniwersytetu Medycznego	9,00
Małopolski	Uniwersyteckie Lecznictwo Szpitalne	10,00
Mazowiecki	Centralny Szpital Kliniczny MSW w Warszawie	12,40
Podlaski	Uniwersytecki Szpital Kliniczny W Białymstoku	10,40
Śląski	Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie	10,60
Warmińsko-Mazurski	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny W Olsztynie	9,60
Wielkopolski	Szpital Wojewódzki w Poznaniu	9,20
Zachodniopomorski	Samodzielny Publiczny Wojewódzki Szpital Zespolony w Szczecinie	8,98
Mediana		9,60

Tabela 67. Wycena punktu dla świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie – dializoterapia otrzewnowa (kod produktu kontraktowanego – 11.4132.002.12).

Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	Nazwa świadczeniodawcy	Średnia cena punktu (zł)
Dolnośląski	Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu	12,40
Kujawsko-Pomorski	Szpital Uniwersytecki Nr 1 im. dr. Antoniego Jurasza w Bydgoszczy	12,00
Lubelski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie	12,00
Lubuski	B.Braun Avitum Poland Spółka Z Ograniczoną Odpowiedzialnością	11,40
Łódzki	Niepubliczny Zakład Specjalistycznej Opieki Zdrowotnej Avitum	12,78
Małopolski	Centrum Dializ Fresenius	12,22
Mazowiecki	Fresenius Nephrocare Polska Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością	12,00
Opolski	Publiczny Samodzielny Zakład Opieki Zdrowotnej Wojewódzkie Centrum Medyczne w Opolu	12,20
Podkarpacki	Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Centrum Dializ Fresenius Nephrocare II	12,10
Podlaski	Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku	12,19
Pomorski	Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Diaverum Gdańsk Kartuska	12,00
Śląski	Centrum Dializ Fresenius Nephrocare	12,50
Świętokrzyski	Wojewódzki Szpital Zespolony w Kielcach	12,00

Ekulizumab (Soliris®) w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS). Analiza efektywności kosztów.

Warmińsko-Mazurski	Diaverum Polska Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością	12,00
Wielkopolski	Centrum Dializ Fresenius	11,90
Zachodniopomorski	Centrum Dializ Fresenius	12,20
Mediana		12,05

Spis tabel

Tabela 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.....	11
Tabela 2. Zmienne użyte w modelu i ich źródła.....	21
Tabela 3. Matryca przejść (Markova) rozwoju choroby ocenianej wg stadiów PChN dla pacjentów leczonych ekulizumabem, uzyskana w oparciu o efekty leczenia zaobserwowane pomiędzy początkiem badania a tygodniem 26 (wszystkie badania).....	25
Tabela 4. Macierz przejść (Markova) rozwoju choroby ocenianej wg stadiów PChN dla pacjentów leczonych ekulizumabem, uzyskana w oparciu o efekty leczenia zaobserwowane między 26 a 52 tygodniem (wszystkie badania).....	25
Tabela 5. Macierz przejść (Markova) rozwoju choroby ocenianej wg stadiów PChN dla pacjentów leczonych ekulizumabem, uzyskana w oparciu o wszystkie obserwacje ważone wielkością próby (wszystkie badania, brakujące dane cenzorowano/uciano).....	26
Tabela 6. Spadek wartości eGFR w przeliczeniu na dzień w okresie poprzedzającym badanie u pacjentów.....	32
Tabela 7. Wyniki szacowane w modelu ekonomicznym dla ekulizumabu.....	37
Tabela 8. Prawdopodobieństwa przejść.....	38
Tabela 9. Inkrement wartości użyteczności w grupach ekulizumabu w stosunku do grupy leczonej standardowo.....	40
Tabela 10. Wyjściowe wartości użyteczności z badań C08-002 i C08-003 (pacjenci leczeni standardowo).....	40
Tabela 11. Wartości użyteczności uzyskane w tygodniu 52 wśród pacjentów leczonych ekulizumabem w badaniach 002 i 003.....	41
Tabela 12. Wartości użyteczności dla linii BSC (wartości z linii ekulizumabu z tygodnia 52 z badań C08-002 i C08-003 pomniejszone o dekrement 0.208).....	41
Tabela 13. Cena ekulizumabu bez uwzględnienia schematu podziału ryzyka.....	43
Tabela 14. Dawka ekulizumabu ze względu na dawkę i fazę leczenia.....	43
Tabela 15. Koszty ekulizumabu dla różnych grup wagowych.....	44
Tabela 16. Podział pacjentów w zależności od wagi.....	44
Tabela 17. Średni koszt ekulizumabu na pacjenta w pierwszym cyklu.....	45
Tabela 18. Koszt kwalifikacji do programu lekowego.....	45
Tabela 19. Koszt podania ekulizumabu.....	46
Tabela 20. Koszt szczepionki przeciw <i>Neisseria meningitidis</i>	47
Tabela 21. Roczne koszty monitorowania leczenia ekulizumabem.....	48
Tabela 22. Koszt wizyt specjalistycznych dla PChN 1-2 w przeliczeniu na rok.....	50
Tabela 23. Średni roczny koszt leczenia towarzyszącego (pacjenci z aHUS z PChN 1-2).....	50
Tabela 24. Całkowity koszt stanu zdrowia PChN 1-2.....	51
Tabela 25. Roczny koszt wizyt specjalistycznych dla PChN 3-4.....	52
Tabela 26. Średni, roczny koszt leczenia towarzyszącego (pacjenci z aHUS w stadium PChN 3-4).....	52
Tabela 27. Całkowity koszt stanu zdrowia PChN 3-4.....	53
Tabela 28. Roczny koszt wizyt specjalistycznych dla SNN.....	54
Tabela 29. Średni roczny koszt dializy nerek.....	55
Tabela 30. Średni, roczny koszt leczenia towarzyszącego (pacjenci z aHUS z SNN).....	55
Tabela 31. Całkowity koszt stanu zdrowia SNN.....	56
Tabela 32. Roczny koszt wizyt specjalistycznych związanych z przeszczepem.....	57
Tabela 33. Średni, roczny koszt leczenia towarzyszącego (pacjenci po przeszczepie).....	57
Tabela 34. Średni koszt leków immunosupresyjnych.....	58
Tabela 35. Wycena punktowa dla usług zdrowotnych w leczeniu szpitalnym – przeszczep nerek.....	58

Tabela 36. Całkowity koszt stanu zdrowia - przeszczep.....	59
Tabela 37. Roczny koszt wizyt specjalistycznych PChN 3 po udanym przeszczepie.....	60
Tabela 38. Średni, roczny koszt leczenia towarzyszącego (PChN 3 po udanym przeszczepie).....	60
Tabela 39. Średni koszt środków immunosupresyjnych.....	61
Tabela 40. Całkowity koszt stanu zdrowia - PChN 3 po udanym przeszczepie.....	61
Tabela 41. Wycena punktowa dla usług zdrowotnych – plazmafereza.....	62
Tabela 42. Koszt PLEX dla pacjentów leczonych standardowo (BSC).....	62
Tabela 43. Założenia modelu.....	63
Tabela 44. Wartości paramterów wykorzystanych w jednoczynnikowej analizie wrażliwości.....	72
Tabela 45. Rozkład i parametry graniczne przyjęte w probabilistycznej analizie wrażliwości.....	74
Tabela 46. Zdyskontowane inkrementalne i całkowite efekty zdrowotne – perspektywa NFZ.....	76
Tabela 47. Zdyskontowane koszty inkrementalne i całkowite – perspektywa wspólna.....	76
Tabela 48. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego.....	78
Tabela 49. Zdyskontowane inkrementalne i całkowite efekty zdrowotne – perspektywa wspólna.....	81
Tabela 50. Zdyskontowane koszty inkrementalne i całkowite – perspektywa wspólna.....	81
Tabela 51. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości – perspektywa wspólna.....	82
Tabela 52. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library w celu zidentyfikowania analiz ekonomicznych – data odcięcia: 08.10.2015.....	88
Tabela 53. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE w celu zidentyfikowania analiz ekonomicznych – data odcięcia: 07.10.2015.....	88
Tabela 54. Strategia przeszukiwania bazy Medline (Pubmed) w celu zidentyfikowania analiz ekonomicznych – data odcięcia: 13.10.2015.....	88
Tabela 55. Strategia przeszukiwania rejestru analiz efektywności kosztów w celu zidentyfikowania analiz ekonomicznych – data odcięcia: 13.10.2015.....	89
Tabela 56. Prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.....	89
Tabela 57. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library w celu zidentyfikowania wartości użyteczności dla atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego – data odcięcia: 08.10.2015.....	90
Tabela 58. Strategia przeszukiwania bazy Medline (Pubmed) w celu zidentyfikowania wartości użyteczności dla atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego – data odcięcia: 08.10.2015.....	91
Tabela 59. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE w celu zidentyfikowania wartości użyteczności dla atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego – data odcięcia: 08.10.2015.....	91
Tabela 60. Strategia przeszukiwania rejestru analiz efektywności kosztów w celu zidentyfikowania wartości użyteczności dla atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego – data odcięcia: 08.10.2015.....	91
Tabela 61. Wycena punktu dla świadczenia leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) – kwalifikacja i weryfikacja leczenia w chorobach ultrazadkich (kod produktu kontraktowanego – 03.0000.203.02).....	92
Tabela 62. Wycena punktu dla świadczenia leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) – Leczenie choroby Gaucher'a (kod produktu kontraktowanego – 03.0000.323.02).....	92
Tabela 63. Wycena punktu dla świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie – hemodializoterapia (kod produktu kontraktowanego – 11.4132.002.12).....	93
Tabela 64. Wycena punktu w zakresie świadczeń ambulatoryjnej opieki specjalistycznej – świadczenia w zakresie hematologii.....	93
Tabela 65. Wycena punktu w zakresie świadczeń ambulatoryjnej opieki specjalistycznej – świadczenia w zakresie nefrologii.....	94
Tabela 66. Wycena punktu w zakresie świadczeń ambulatoryjnej opieki specjalistycznej – świadczenia w zakresie transplantologii.....	95
Tabela 67. Wycena punktu dla świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie – dializoterapia otrzewnowa (kod produktu kontraktowanego – 11.4132.002.12).....	95

Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat struktury modelu	19
Rysunek 2. Regresja LOWESS dla zależności eGFR i czasu (liczba dni) w okresie przed rozpoczęciem leczenia w badaniu.....	33
Rysunek 3. Porównanie obserwowanej i modelowanej śmiertelności.	66
Rysunek 4. Schemat selekcji publikacji w przeglądzie analiz ekonomicznych dotyczących stosowania ekulizumabu u pacjentów z aHUS (zgodnie z QUOROM ⁵⁶ /PRISMA ⁵⁷).....	69
Rysunek 5. Schemat selekcji publikacji w przeglądzie wartości użyteczności u pacjentów z aHUS (zgodnie z QUOROM ⁵⁶ /PRISMA ⁵⁷).....	71
.....	80
.....	84

Piśmiennictwo

- ¹ Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C, et al. Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome. *New England Journal of Medicine* 2013 Jun 5;368(23):2169-81.
- ² Figueroa JE, Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies. *Clin Microbiol Rev.* 1991 Jul;4(3):359-95.
- ³ Bessler M, Hiken J. The pathophysiology of disease in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2008:104-10.
- ⁴ Zipfel PF, Skerka C. Complement regulators and inhibitory proteins. *Nat Rev Immunol* 2009 Oct;9(10):729-40.
- ⁵ Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009 Oct 22;361(17):1676-87.
- ⁶ Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa M, Grinyó JM, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia* 2013;33(1):27-45.
- ⁷ Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, Bienaimé F, Dragon-Durey MA, Ngo S, et al. Genetics and Outcome of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Nationwide French Series Comparing Children and Adults. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2013 Jan 10.
- ⁸ Meri S. Complement activation in diseases presenting with thrombotic microangiopathy. *Eur J Intern Med* 2013 Sep;24(6):496-502.
- ⁹ Karpman D, Manea M, Vaziri-Sani F, Ståhl AL, Kristoffersson AC. Platelet activation in hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 2006 Mar;32(2):128-45.
- ¹⁰ Ståhl AL, Vaziri-Sani F, Heinen S, Kristoffersson AC, Gydell KH, Raafat R, Gutierrez A, Beringer O, Zipfel PF, Karpman D. Factor H dysfunction in patients with atypical hemolytic uremic syndrome contributes to complement deposition on platelets and their activation. *Blood.* 2008 Jun 1;111(11):5307-15.
- ¹¹ Noris M, Remuzzi G. Cardiovascular complications in atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nature Reviews Nephrology* 2014 Mar;10(3):174-80.
- ¹² Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 Oct;5(10):1844-59.
- ¹³ Langman C. Systemic multi-organ complications in atypical haemolytic uremic syndrome (aHUS): Retrospective study in a medical practice setting. *European Hematology Association, Abstract 490* June 14-17, 2012.
- ¹⁴ Neuhaus TJ, Calonder S, Leumann EP. Heterogeneity of atypical haemolytic uraemic syndromes. *Arch Dis Child* 1997 Jun;76(6):518-21.
- ¹⁵ Muus P, Loirat C, Licht C, Langman C, Bedrosian C, Legendre C. Historical evidence of systemic multiorgan complications in atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) patients before eculizumab therapy either in prospective trials or in real-world use. *Haematologica* 98[s1], 689-690. 2013.
- ¹⁶ Fakhouri F, Delmas Y, Provot F, Barbet C, Karras A, Makdassi R, Courivaud C, Rifard K, Servais A, Allard C, Besson V, Cousin M, Châtelet V, Goujon JM, Coindre JP, Laurent G, Loirat C, Frémeaux-

Bacchi V. Insights from the use in clinical practice of eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome affecting the native kidneys: an analysis of 19 cases. *Am J Kidney Dis*. 2014 Jan;63(1):40-8.

¹⁷ Caprioli J, Noris M, Brioschi S, Pianetti G, Castelletti F, Bettinaglio P, et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood* 2006 Aug 15;108(4):1267-79.

¹⁸ Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, Lammle B, George JN. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2010 Feb 25;115(8):1500-11.

¹⁹ Holers VM. The spectrum of complement alternative pathway-mediated diseases. *Immunol Rev* 2008 Jun;223:300-16.

²⁰ Donne RL, Abbs I, Barany P, Elinder CG, Little M, Conlon P, et al. Recurrence of hemolytic uremic syndrome after live related renal transplantation associated with subsequent de novo disease in the donor. *Am J Kidney Dis* 2002 Dec;40(6):E22.

²¹ Larakeb A, Leroy S, Fremeaux-Bacchi V, Montchilova M, Pelosse B, Dunand O, et al. Ocular involvement in hemolytic uremic syndrome due to factor H deficiency--are there therapeutic consequences? *Pediatr Nephrol* 2007 Nov;22(11):1967-70.

²² Davin JC, Gracchi V, Bouts A, Groothoff J, Strain L, Goodship T. Maintenance of kidney function following treatment with eculizumab and discontinuation of plasma exchange after a third kidney transplant for atypical hemolytic uremic syndrome associated with a CFH mutation. *Am J Kidney Dis* 2010 Apr;55(4):708-11.

²³ Collins AJ, Foley RN, Herzog C, Chavers BM, Gilbertson D, Ishani A, et al. Excerpts from the US Renal Data System 2009 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 2010 Jan;55(1 Suppl 1):S1-S7

²⁴ Benz K, Amann K. Thrombotic microangiopathy: new insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010 May;19(3):242-7.

²⁵ Hosler GA, Cusumano AM, Hutchins GM. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome are distinct pathologic entities. A review of 56 autopsy cases. *Arch Pathol Lab Med* 2003 Jul;127(7):834-9.

²⁶ Constantinescu AR, Bitzan M, Weiss LS, Christen E, Kaplan BS, Cnaan A, et al. Non-enteropathic hemolytic uremic syndrome: causes and short-term course. *Am J Kidney Dis* 2004 Jun;43(6):976-82.

²⁷ Sallee M, Daniel L, Piercecchi MD, Jaubert D, Fremeaux-Bacchi V, Berland Y, et al. Myocardial infarction is a complication of factor H-associated atypical HUS. *Nephrol Dial Transplant* 2010 Jun;25(6):2028-32.

²⁸ Kose O, Zimmerhackl LB, Jungraithmayr T, Mache C, Nurnberger J. New treatment options for atypical hemolytic uremic syndrome with the complement inhibitor eculizumab. *Semin Thromb Hemost* 2010 Sep;36(6):669-72.

²⁹ Noris M, Bucchioni S, Galbusera M, Donadelli R, Bresin E, Castelletti F, et al. Complement factor H mutation in familial thrombotic thrombocytopenic purpura with ADAMTS13 deficiency and renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 2005 May;16(5):1177-83.

³⁰ Vesely SK, George JN, Lammle B, Studt JD, Alberio L, El-Harake MA, et al. ADAMTS13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients. *Blood* 2003 Jul 1;102(1):60-8.

- ³¹ Loirat C, Macher MA, Elmaleh-Berges M, Kwon T, Deschenes G, Goodship TH, et al. Non-atheromatous arterial stenoses in atypical haemolytic uraemic syndrome associated with complement dysregulation. *Nephrol Dial Transplant* 2010 Oct;25(10):3421-5.
- ³² Greenbaum L, Fila M, Tsimaratos M, Adrissino G, Al-Akash S, Evans J, et al. Eculizumab (ECU) Inhibits Thrombotic Microangiopathy (TMA) and Improves Renal Function in Pediatric Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) Patients (Pts). *American Society of Nephrology, Kidney Week* . 11-9-2013.
- ³³ Legendre C, Babu S, Furman R, Sheerin N, Cohen D, Gaber O, et al. Safety and Efficacy of Eculizumab in aHUS Patients Resistant to Plasma Therapy: Interim Analysis from a Phase II Trial. Presented at American Society of Nephrology Meeting, 2010, Denver, CO. *J Am Soc Nephrol* . 10-22-2010.
- ³⁴ Licht C, Muus P, Legendre C, Douglas K, Hourmant M, Delmas Y, et al. Ph II Study of Eculizumab (ECU) in Patients (PTS) with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) Receiving Chronic Plasma Exchange/Infusion (PE/PI). *J Am Soc Nephrol* 22. 2011.
- ³⁵ Muus P, Legendre C, Douglas K, Hourmant M, Delmas Y, Herthelius B, et al. Safety and Efficacy of Eculizumab in aHUS Patients on Chronic Plasma Therapy: Interim Analysis from a Phase II Trial. Presented at American Society of Nephrology Meeting, Renal Week 2010, Denver, CO. *J Am Soc Nephrol* . 10-20-2010.
- ³⁶ European Renal Association. ERA-EDTA Registry: ERA-EDTA Registry Annual Report 2009. European Renal Association; 2011. Report No.: Registered Charity No1060134.
- ³⁷ U.S.Renal Data System. U.S. Renal Data System, USRDS 2012 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD: U.S. Renal Data System; 2012
- ³⁸ 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.
- ³⁹ 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>
- ⁴⁰ 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]
- ⁴¹ Coppo P, Schwarzingler M, Buffet M, Wynckel A, Clabault K, Presne C, et al. Predictive Features of Severe Acquired ADAMTS13 Deficiency in Idiopathic Thrombotic Microangiopathies: The French TMA Reference Center Experience. *PLoS ONE* 2010 Apr 23;5(4):e10208.
- ⁴² Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL, Richards SJ, Cullen M, Mitchell LD, Cohen DR, Gregory WM, Hillmen P. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood*. 2011 Jun 23;117(25):6786-92.
- ⁴³ Hillmen P, Muus P, Röth A, Elebute MO, Risitano AM, Schrezenmeier H, et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *British Journal of Haematology* 2013 Apr 25;162(1):62-73.
- ⁴⁴ <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html>

- ⁴⁵ Perkins RM, Reynolds JC, Ahuja TS, Reid T, Agodoa LY, Bohem EM, et al. Thrombotic microangiopathy in United States long-term dialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2006 Jan;21(1):191-6.
- ⁴⁶ Dane POLTRANSPLANT (2014). <http://www.poltransplant.org.pl/publikacje.html> [25.08.2015]
- ⁴⁷ Zuber J, Le QM, Sberro-Soussan R, Loirat C, Fremeaux-Bacchi V, Legendre C. New insights into postrenal transplant hemolytic uremic syndrome. *Nat Rev Nephrol* 2011 Jan;7(1):23-35.
- ⁴⁸ Marcén R, Fernández-Rodríguez A, Galeano C. Epidemiology of chronic kidney disease in renal transplantation. *Trends in Transplantation* 2010;4:19-28.
- ⁴⁹ Zarządzenie nr 21/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2015 r. <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-212015dgl,6377.html> [25.08.2015]
- ⁵⁰ Soliris®. Charakterystyka produktu leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000791/WC500054208.pdf [25.08.2015]
- ⁵¹ Zarządzenie nr 79/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=6414> [16.02.2015]
- ⁵² Informacja NFZ o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków w 2014 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6533>
- ⁵³ Zarządzenie nr 51/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2014 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=6245> [16.02.2015]
- ⁵⁴ Zarządzenie nr 81/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=6417> [16.02.2015]
- ⁵⁵ Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1. Warszawa, kwiecień 2009. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf
- ⁵⁶ Moher D, Cook DJ, Eastwood S et al. Improving the quality of reports of meta-analysis of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analysis*. *Lancet* 1999;354:1896-900.
- ⁵⁷ Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097.