

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

Suplement do wniosku
29 wrzesień 2016

Warszawa 2016

1 Uwaga nr 1	4
2 Uwaga nr 2	5
3 Uwaga nr 3	6
4 Uwaga nr 4	8
4.1 Wyniki: perspektywa NFZ	9
4.2 Wyniki: perspektywa wspólna	11
5 Uwaga nr 5	14
5.1 Wyniki: perspektywa NFZ	15
5.2 Wyniki: perspektywa wspólna	15
6 Uwaga nr 6	16
7 Uwaga nr 7	17
8 Uwaga nr 8	19
9 Uwaga nr 9	21
10 Uwaga nr 10	22
11 Uwaga nr 11	23
12 Uwaga nr 12	24
13 Uwaga nr 13	25
14 Uwaga nr 14	26
15 Uwaga nr 14 cd	27
16 Komentarz 1	28
17 Komentarz 2	31
18 Komentarz 3	32

1 Uwaga nr 1

Analiza kliniczna nie zawiera porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia). W ramach najlepszego leczenia objawowego (BSC) w leczeniu aHUS w Polsce są refundowane: wymiana osocza/wlew osocza, dializa, przeszczep nerki. W związku z czym analiza kliniczna powinna zawierać także dostępne dowody naukowe dla ww. refundowanej technologii opcjonalnej. Tym samym analiza ekonomiczna nie spełnia § 5. ust. 2 pkt 1b dla technologii opcjonalnej, a także § 5. ust. 2 pkt 5, 6, 7 i ust. 7, 9, 10, 11 Rozporządzenia.

Zwracamy uwagę, że tak jak wspomniano w rozdziale 2.3.5 i 2.6.2 analizy klinicznej, postępowanie terapeutyczne w przypadku aHUS zostało ograniczone do leczenia wspomagającego, w tym wlewu/wymiany osocza, przewlekłego dializowania lub przeszczepu nerki. Dla żadnej z tych metod leczenia nie zaobserwowano pozytywnego wpływu na śmiertelność lub stan zdrowia pacjenta. Leczenie wspomagające nie uwzględnia niekontrolowanej aktywacji dopełniacza, nie zmniejsza wyzwalanej przez układ dopełniacza mikroangiopatii zakrzepowej, nie poprawia czynności nerek, nie zmniejsza progresji do ESRF i nie wpływa korzystnie na przeżycie pacjentów.

Ekulizumab jest pierwszym w swojej klasie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, które bezpośrednio i silnie blokuje aktywację terminalnego stadium układu dopełniacza, hamując w ten sposób przewlekłą niekontrolowaną aktywność dopełniacza, proces zapalny i wynikającą z tego mikroangiopatię zakrzepową. Dlatego, należy podkreślić, że w chwili obecnej nie istnieje rzeczywista technologia opcjonalna (refundowana lub nie) dla ekulizumabu. Należy zauważyć, że leczenie podtrzymujące nie może być prawdziwym komparatorem, ponieważ jest niespecyficzne, niezarejestrowane lub niewskazane w leczeniu aHUS. Ze względu na brak dowodów skuteczności płynących z kontrolowanych badań klinicznych jest ono stosowane tylko w kontekście historycznym (PE/PI) lub w celu przywrócenia funkcji nerek (dializa lub przeszczep). Te opcje leczenia wspomagającego zostały omówione w raporcie HTA ze względu na brak prawdziwych komparatorów dla ekulizumabu dostępnych w tym wskazaniu.

2 Uwaga nr 2

Analiza kliniczna nie zawiera charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby uczestniczące we włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy badaniach (§ 4 ust. 3 pkt 1e Rozporządzenia). W szczególności nie przedstawiono schematów leczenia ekulizumabem stosowanych w poszczególnych badaniach.

Zwracamy uwagę, że analiza kliniczna zawiera charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby uczestniczące we włączonych do analizy klinicznej badaniach (§4 ust. 3 pkt 5e Rozporządzenia). Niemniej analizę uzupełniono o dokładniejsze przedstawienie schematów leczenia ekulizumabem stosowanych w poszczególnych badaniach – patrz tabele 36, 37, 38, 39 i 40 analizy klinicznej.

3 Uwaga nr 3

Analiza kliniczna nie zawiera wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie we włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy badaniach (§ 4 ust 3 pkt. 1f Rozporządzenia). W szczególności:

- a) *punkt końcowy „Normalizacja parametrów hematologicznych, zdefiniowana jako normalizacja liczby płytek krwi ($150 \times 10^9/L$) i aktywności $LDH \leq ULN$, utrzymująca się w trakcie co najmniej 2 kolejnych pomiarów wykonanych w co najmniej 4-tygodniowym odstępie czasu” był pierwszorzędownym punktem końcowym badań C08-002 i C08-003, natomiast w analizie klinicznej wnioskodawcy został przedstawiony jako drugorzędowy;*
- b) *nie przedstawiono ocenianych w badaniach parametrów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych.*

Uprzejmie informujemy, że wykaz parametrów podlegających ocenie w badaniach włączonych do analizy klinicznej (§ 4 ust 3 pkt. 5f Rozporządzenia) został uzupełniony. Wyjaśnienie nomenklatury pierwszorzędownych punktów końcowych w badaniach C08-002 i C08-003 jest następujące:

Według protokołu badania C08-002, pierwszorzędownym punktem końcowym była ocena wpływu ekulizumabu na zahamowanie mikroangiopatii zakrzepowej (TMA) mierzone:

- Zmianą liczby płytek krwi względem wartości początkowej w trakcie 26-tygodniowego okresu leczenia u pacjentów z aHUS nieskutecznie leczonych wymianami osocza, w tym ocena odsetka pacjentów, którzy uzyskali normalizację liczby płytek w okresie od rozpoczęcia leczenia do 26 tygodnia oraz dalej do końca badania.
- Jeśli w zakresie powyższego pierwszorzędownego punktu końcowego osiągnięto istotność statystyczną, dodatkowy pierwszorzędowny punkt końcowy stanowiła ocena odsetka pacjentów, którzy uzyskali normalizację hematologiczną od rozpoczęcia leczenia do 26 tygodnia oraz dalej do końca badania. Normalizacja hematologiczna została zdefiniowana jako normalizacja liczby płytek i aktywności LDH utrzymująca się w trakcie co najmniej 2 kolejnych pomiarów wykonanych w co najmniej 4-tygodniowym odstępie czasu.

Według protokołu badania C08-003, pierwszorzędownym punktem końcowym była ocena wpływu ekulizumabu na osiągnięcia braku występowania zdarzeń zakrzepowej mikroangiopatii (TMA Event-Free status) w trakcie pierwszych 26 tygodni leczenia oraz dalej do końca badania zdefiniowanych jako:

- Brak zmniejszenia liczby płytek krwi > 25%, brak wlewów/wymian osocza w trakcie leczenia ekulizumabem oraz brak nowych dializ przez okres co najmniej 12 tygodni.
- Jeśli w zakresie powyższego pierwszorzędowego punktu końcowego osiągnięto istotność statystyczną, dodatkowy pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła ocena odsetka pacjentów, którzy uzyskali normalizację hematologiczną od rozpoczęcia leczenia do 26 tygodnia oraz dalej do końca badania (dodatkowy punkt końcowy (post-hoc) na wniosek organów regulacyjnych). Normalizacja hematologiczna została zdefiniowana jako normalizacja liczby płytek i aktywności LDH utrzymująca się w trakcie co najmniej 2 kolejnych pomiarów wykonanych w co najmniej 4-tygodniowym odstępie czasu.

Alexion przeprasza za powyższe zamieszanie i zwraca uwagę, że wyniki wszystkich punktów końcowych przedstawiono w analizie klinicznej złożonej w październiku 2015 roku (patrz rozdziały 5 i 7 analizy).

Należy podkreślić, że parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne nie są przedmiotem oceny w analizie efektywności klinicznej, stąd powyższa uwaga wydaje się nie mieć uzasadnienia. Zwracamy uwagę, że nie istnieją przepisy wskazujące na konieczność przedstawiania parametrów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych w analizach HTA. Parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne opisane są w ChPL dla ekulizumabu.

4 Uwaga nr 4

Analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§ 5 ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia). Tym samym analiza nie spełnia § 5. ust 1 pkt 1, 2, ust. 2 pkt. 4, 7, ust. 7, 9, 10, 11 Rozporządzenia.

Uprzejmie informujemy, że analizę ekonomiczną uzupełniono o oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§ 5 ust 2 pkt 2 Rozporządzenia) – oszacowania te przedstawiono w niniejszym suplemencie.

Niemniej, jak podkreślono to w pierwotnie złożonej dokumentacji, standardowa analiza efektywności kosztów, w której użyto miar takich jak koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (koszt/QALY), nie powinna być rozpatrywana jako właściwa analiza dla oceny leków w chorobach ultra-rzadkich, w tym szczególnie w kontekście obowiązującego progu efektywności kosztowej ustalonego na poziomie 125 955 zł. Jak wskazuje Drummond i wsp. (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.), użycie standardowych progów efektywności kosztowej może dyskryminować pacjentów z chorobami ultra-rzadkimi. Ponieważ leki w chorobach ultra-rzadkich są stosowane w mało licznych grupach pacjentów z definicji, wprowadzenie do użycia komercyjnego tych leków łączy się z wysokimi kosztami zakupu tych leków. Zatem opieranie decyzji o finansowaniu i udostępnieniu pacjentom tych leków na standardowym pomiarze efektywności kosztowej, może prowadzić do zaniedbania populacji chorych z chorobami ultra-rzadkimi, co może nie być w zgodzie z preferencjami społecznymi. Na przykład zgodnie z rezolucją Parlamentu Europejskiego nr 141/2000 (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), pacjenci cierpiący na choroby ultra-rzadkie powinni mieć zapewniony dostęp do opieki tej samej jakości jak inni pacjenci. Stąd prezentowane niżej wyniki kosztowej efektywności powinny być rozpatrywane na tle olbrzymiej przewagi klinicznej zastosowania ekulizumabu w porównaniu do standardowej opieki (np. większy od 10 przyrost QALY dla większości scenariuszy z wyjątkiem scenariusza z 3 letnim horyzontem obserwacji jest to poziom uzysku klinicznego, który według oceny National Institute for Health and Care Excellence został opisany jako “rzadko widziany dla nowych leków” (ang. “rarely seen for a new drug treatment”) (NICE. Eculizumab for treating atypical haemolytic uraemic syndrome. National

Institute for Health and Care Excellence; 2015. Report No.: HST1. Dostęp: <http://www.nice.org.uk/guidance/hst1>). Dodatkowo wyniki ekonomiczne powinny być interpretowane przez pryzmat istotności niezaspokojonych potrzeb pacjentów z aHUS, umiarkowanego wpływu na budżet płatnika związanego z refundacją ekulizumabu, a także etycznego imperatywu (Rezolucja Parlamentu Europejskiego nr 141/2000) zapewnienia równego dostępu do leczenia wszystkim pacjentom, niezależnie od rzadkości ich stanu klinicznego.

Poniżej przedstawiono wyniki opisane w pierwotnej dokumentacji, z dodatkowymi szacunkami kosztu QALY. Wyniki są prezentowane oddzielnie w celu odzwierciedlenia perspektywy NFZ i perspektywy wspólnej (NFZ i pacjentów). Należy zauważyć, że poniżej skopiowano Tabelę 48 i Tabelę 51 z pierwotnej dokumentacji (analiza ekonomiczna), a wyniki zawierają zarówno scenariusz podstawowy, jak i jednoczynnikową analizę wrażliwości. W odpowiedzi na uwagę nr 8 analityków AOTMiT, wykonano dodatkową analizę wrażliwości uwzględniającą 3-letni horyzont czasowy modelu zamiast horyzontu dożywotniego. Ostatnia kolumna w poniższych tabelach zawiera oszacowanie ceny progowej (netto) ekulizumabu, dla której uzyskuje się koszt QALY na poziomie 125 955 zł - obecny próg efektywności kosztowej w Polsce.

Należy pamiętać, że wartości podane w tabeli podświetlone na niebiesko objęte są tajemnicą handlową i powinny pozostać poufne.

4.1 Wyniki: perspektywa NFZ

Table 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	ICUR (koszt/QALY)	Cena progowa
Założenia podstawowe	Wszystkie	Brak	417,848 zł	████████	████████	4.0	18.0	14.0	28.5	████████	████████
Wiek	28	45	397,482 zł	████████	████████	3.8	14.0	10.2	16.2	████████	████████
	28	12	420,993 zł	████████	████████	4.1	20.3	16.2	40.3	████████	████████
Wszyscy pacjenci biorący udział w badaniach (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004)	Wszystkie badania	C08-002 & C08-003	418,594 zł	████████	████████	4.1	18.3	14.2	30.1	████████	████████
	Wszystkie badania	tylko C08-002	419,458 zł	████████	████████	4.0	18.6	14.6	29.8	████████	████████

Parametr	Założenia podstawowe	Wrażliwość	Koszt BSC	Koszt Ecu	Inkrement kosztów	BSC Korzyść terapeutyczna	ECU Korzyść terapeutyczna	Inkrement QALYs	Inkrement LY	ICUR (koszt/QALY)	Cena progowa
Tylko pacjenci z badania C08-002	Wszystkie badania	tylko C08-003	417,860 zł	████████	████████	4.2	18.5	14.4	31.9	████████	████████
Tylko pacjenci z badania C08-003	Wszystkie badania	tylko C10-003	415,388 zł	████████	████████	4.1	20.3	16.2	32.1	████████	████████
Tylko pacjenci z badania C10-003	Wszystkie badania	tylko C10-004	418,495 zł	████████	████████	3.9	14.4	10.5	20.3	████████	████████
Tylko pacjenci z badania C10-004											
BSC: zwiększona śmiertelność, 6-miesięczny okres leczenia (+/- 50%)	0.04	0.06	385,237 zł	████████	████████	3.6	18.0	14.4	29.4	████████	████████
	0.04	0.02	459,286 zł	████████	████████	4.5	18.0	13.5	27.3	████████	████████
BSC: prawdopodobieństwo spadku eGFR o 15 punktów, 6-miesięczny okres leczenia (+/- 50%)	0.367	0.55	425,211 zł	████████	████████	3.9	18.0	14.1	28.8	████████	████████
	0.367	0.183	403,291 zł	████████	████████	4.3	18.0	13.7	27.8	████████	████████
BSC: odsetek udanych przeszczepów (+/- 50%)	0.25	0.375	412,658 zł	████████	████████	4.2	18.0	13.8	28.1	████████	████████
	0.25	0.125	424,229 zł	████████	████████	3.9	18.0	14.1	28.9	████████	████████
BSC: śmiertelność związana z przeszczepem (+/- 50%)	1.30%	2.00%	413,265 zł	████████	████████	4.0	18.0	14.0	28.6	████████	████████
	1.30%	0.70%	422,548 zł	████████	████████	4.1	18.0	13.9	28.3	████████	████████
Koszty stanów zdrowia (+/- 50%)	base	50%	626,772 zł	████████	████████	4.0	18.0	14.0	28.5	████████	████████
	base	-50%	208,924 zł	████████	████████	4.0	18.0	14.0	28.5	████████	████████
Cena za fiolkę ekulizumabu (+/- 10%)	25,784 zł	28,363 zł	417,848 zł	████████	████████	4.0	18.0	14.0	28.5	████████	████████
	25,784 zł	23,206 zł	417,848 zł	████████	████████	4.0	18.0	14.0	28.5	████████	████████
Wymiana osocza, 6 miesięcy (+/- 50%)	17,043 zł	25,565 zł	490,573 zł	████████	████████	4.0	18.0	14.0	28.5	████████	████████
	17,043 zł	8,522 zł	345,124 zł	████████	████████	4.0	18.0	14.0	28.5	████████	████████
BSC: użyteczność zdrowia (inkrement związany z podawaniem Ecu)	0.208	0.312	417,848 zł	████████	████████	3.4	18.0	14.6	28.5	████████	████████
	0.208	0.104	417,848 zł	████████	████████	4.7	18.0	13.4	28.5	████████	████████

Parametr	Założenia podstawowe	Wrażliwość	Koszt BSC	Koszt Ecu	Inkrement kosztów	BSC Korzyść terapeutyczna	ECU Korzyść terapeutyczna	Inkrement QALYs	Inkrement LY	ICUR (koszt/QALY)	Cena progowa
ECU: użyteczność zdrowia (+/- 10%)	base	10%	417,848 zł	████████	████████	4.5	18.0	13.5	28.5	████████	████████
	base	-10%	417,848 zł	████████	████████	3.5	18.0	14.5	28.5	████████	████████
SNN: zwiększone ryzyko śmierci	0.099	0.148	337,620 zł	████████	████████	3.2	17.1	13.8	28.1	████████	████████
	0.099	0.049	559,510 zł	████████	████████	5.5	19.2	13.6	27.3	████████	████████
Stopa dyskontowa (koszty/efekty)	5%/3,5%	0%/0%	564,345 zł	████████	████████	5.1	34.7	29.6	28.5	████████	████████
	5%/3,5%	5%/5%	417,848 zł	████████	████████	3.7	14.5	10.8	28.5	████████	████████
	5%/3,5%	5%/0%	417,848 zł	████████	████████	5.1	34.7	29.6	28.5	████████	████████
Horyzont czasowy modelu	dożywotni	3 lata	190,749 zł	████████	████████	1.7	2.6	1.0	0.4	████████	████████

4.2 Wyniki: perspektywa wspólna

Table 51. Univariate sensitivity analysis results

Parametr	Założenia podstawowe	Wrażliwość	Koszt BSC	Koszt Ecu	Inkrement kosztów	BSC Korzyść terapeutyczna	ECU Korzyść terapeutyczna	Inkrement QALYs	Inkrement LY	ICUR (koszt/QALY)	Cena progowa
Założenia podstawowe	Wszystkie	Brak	417,848 zł	████████	████████	4.0	18.0	14.0	28.5	████████	████████
Wiek	28	45	402,572 zł	████████	████████	3.8	14.0	10.2	16.2	████████	████████
	28	12	426,403 zł	████████	████████	4.1	20.3	16.2	40.3	████████	████████
Wszyscy pacjenci biorący udział w badaniach (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004)	Wszystkie badania	C08-002 & C08-003	424,038 zł	████████	████████	4.1	18.3	14.2	30.1	████████	████████
	Wszystkie badania	tylko C08-002	424,856 zł	████████	████████	4.0	18.6	14.6	29.8	████████	████████

Parametr	Założenia podstawowe	Wrażliwość	Koszt BSC	Koszt Ecu	Inkrement kosztów	BSC Korzyść terapeutyczna	ECU Korzyść terapeutyczna	Inkrement QALYs	Inkrement LY	ICUR (koszt/QALY)	Cena progowa
Tylko pacjenci z badania C08-002	Wszystkie badania	tylko C08-003	423,343 zł	██████████	██████████	4.2	18.5	14.4	31.9	██████████	██████████
Tylko pacjenci z badania C08-003	Wszystkie badania	tylko C10-003	420,721 zł	██████████	██████████	4.1	20.3	16.2	32.1	██████████	██████████
Tylko pacjenci z badania C10-003	Wszystkie badania	tylko C10-004	423,809 zł	██████████	██████████	3.9	14.4	10.5	20.3	██████████	██████████
BSC: zwiększona śmiertelność, 6-miesięczny okres leczenia (+/- 50%)	0.04	0.06	390,125 zł	██████████	██████████	3.6	18.0	14.4	29.4	██████████	██████████
	0.04	0.02	465,264 zł	██████████	██████████	4.5	18.0	13.5	27.3	██████████	██████████
BSC: prawdopodobieństwo spadku eGFR o 15 punktów, 6-miesięczny okres leczenia (+/- 50%)	0.367	0.55	430,450 zł	██████████	██████████	3.9	18.0	14.1	28.8	██████████	██████████
	0.367	0.183	408,878 zł	██████████	██████████	4.3	18.0	13.7	27.8	██████████	██████████
BSC: odsetek udanych przeszczepów (+/- 50%)	0.25	0.375	418,236 zł	██████████	██████████	4.2	18.0	13.8	28.1	██████████	██████████
	0.25	0.125	429,337 zł	██████████	██████████	3.9	18.0	14.1	28.9	██████████	██████████
BSC: śmiertelność związana z przeszczepem (+/- 50%)	1.30%	2.00%	418,571 zł	██████████	██████████	4.0	18.0	14.0	28.6	██████████	██████████
	1.30%	0.70%	427,975 zł	██████████	██████████	4.1	18.0	13.9	28.3	██████████	██████████
Koszty stanów zdrowia (+/- 50%)	base	50%	634,822 zł	██████████	██████████	4.0	18.0	14.0	28.5	██████████	██████████
	base	-50%	211,607 zł	██████████	██████████	4.0	18.0	14.0	28.5	██████████	██████████
Cena za fiolkę ekulizumabu (+/- 10%)	<u>25,784</u> zł	<u>28,363</u> zł	423,214 zł	██████████	██████████	4.0	18.0	14.0	28.5	██████████	██████████
	<u>25,784</u> zł	<u>23,206</u> zł	423,214 zł	██████████	██████████	4.0	18.0	14.0	28.5	██████████	██████████
Wymiana osocza, 6 miesięcy (+/- 50%)	17,043 zł	25,565 zł	495,939 zł	██████████	██████████	4.0	18.0	14.0	28.5	██████████	██████████
	17,043 zł	8,522 zł	350,490 zł	██████████	██████████	4.0	18.0	14.0	28.5	██████████	██████████
BSC: użyteczność zdrowia (inkrement związany z podawaniem Ecu)	0.208	0.312	423,214 zł	██████████	██████████	3.4	18.0	14.6	28.5	██████████	██████████
	0.208	0.104	423,214 zł	██████████	██████████	4.7	18.0	13.4	28.5	██████████	██████████

Parametr	Założenia podstawowe	Wrażliwość	Koszt BSC	Koszt Ecu	Inkrement kosztów	BSC Korzyść terapeutyczna	ECU Korzyść terapeutyczna	Inkrement QALYs	Inkrement LY	ICUR (koszt/QALY)	Cena progowa
ECU: użyteczność zdrowia (+/- 10%)	base	10%	423,214 zł	████████	████████	4.5	18.0	13.5	28.5	████████	████████
	base	-10%	423,214 zł	████████	████████	3.5	18.0	14.5	28.5	████████	████████
SNN: zwiększone ryzyko śmierci	0.099	0.148	341,954 zł	████████	████████	3.2	17.1	13.8	28.1	████████	████████
	0.099	0.049	566,714 zł	████████	████████	5.5	19.2	13.6	27.3	████████	████████
Stopa dyskontowa (koszty/efekty)	5%/3,5%	0%/0%	571,713 zł	████████	████████	5.1	34.7	29.6	28.5	████████	████████
	5%/3,5%	5%/5%	423,214 zł	████████	████████	3.7	14.5	10.8	28.5	████████	████████
	5%/3,5%	5%/0%	423,214 zł	████████	████████	5.1	34.7	29.6	28.5	████████	████████
Horyzont czasowy modelu	dożywotni	3 lata	193,073 zł	████████	████████	1.7	2.6	1.0	0.4	████████	████████

5 Uwaga nr 5

Ponadto w analizie ekonomicznej analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia). W analizie nie opisano założeń na podstawie, których oszacowano koszt leczenia ekulizumabem (m.in. koszt podania leku uwzględniono dopiero od drugiego cyklu modelu dla leczenia podtrzymującego, koszt ekulizumabu w podtrzymaniu oszacowano przy wykorzystaniu zużycia dawek dla dorosłych osób, a koszt podania u dzieci mnożono m.in. przez zużycie dawek u dorosłych).

Zwracamy uwagę, że wyszczególnienie założeń analizy podstawowej w analizie ekonomicznej, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o których mowa w ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia) przedstawiono w rozdziale 6.5 (tabela 2), 6.5.2 (tabela 8), 6.5.3 (tabele 9-12), 6.5.6 (tabele 13-42).

W odniesieniu do konkretnych założeń uwzględnionych w kalkulacji kosztów leczenia ekulizumabem, to zostały one opisane w rozdziale 6.5.5 analizy klinicznej załączonej do wniosku firmy Alexion. W odniesieniu do założeń, o których mowa powyżej, to zostały one przyjęte tak, aby zaprezentować możliwie konserwatywne szacunki danych kosztowych, w szczególności:

- Koszty podania leczenia w modelu zostały uwzględnione w populacji pacjentów stosujących BSC (leczenie podtrzymujące) tylko w kontekście wymiany osocza, a nie podania ekulizumabu. Przyjęto założenie, że stosowanie transfuzji lub podanie ekulizumabu będzie kosztować tyle samo na sesję terapii, co wydaje się prawdopodobne, ze względu na podobieństwo obu procedur (w obu przypadkach jest to podanie dożylnie).
- W związku z faktem, że bazowy wiek modelowanego pacjenta wynosi 28 lat (wiek obserwowany w badaniach klinicznych), w horyzoncie czasowym modelu brane jest pod uwagę dawkowanie ekulizumabu tylko dla dorosłych pacjentów. Niemniej wiek 28 lat, który rozpoczyna modelowana kohorta jest medianą z prób klinicznych tj. 50% pacjentów było w wieku poniżej 28 na początku badania, a więc potencjalnie część z nich może wiązać się z kosztami ponoszonymi w populacji pediatrycznej. Niemniej jednak, przyjęte założenie jest konserwatywne, a wariancja wokół mediany nie wpływa na koszty w horyzoncie dożywotnim.
- Jak wspomniano w uwadze analityków, przejęto średnie koszty podania leczenia dla dzieci i dorosłych. Postępowanie takie jest konserwatywne z założenia, ze względu na fakt, że koszty podania leczenia są wyższe u dzieci (patrz Tabela 19

analizy ekonomicznej), a także ze względu na wspomnianą powyżej wariację wokół wyjściowego wieku (28 lat).

Mimo że nie są to założenia konserwatywne dla spójności dawkowania i kosztów podania, przedstawione poniżej wyniki uwzględniają wyłącznie koszty podania leczenia dla dorosłych. Wyniki te zestawiono z wynikami scenariusza podstawowego oryginalnego modelu. Jak widać, wpływ przyjętych założeń jest minimalny i daje niższe koszty dla ekulizumabu w dożywotnym horyzoncie analizy.

Należy pamiętać, że wartości podane w tabeli podświetlone na niebiesko objęte są tajemnicą handlową i powinny pozostać poufne.

5.1 Wyniki: perspektywa NFZ

	Koszty			QALYs		
	Ekulizumab	BSC	Inkrement	Ekulizumab	BSC	Inkrement
Oryginalne wyniki	██████████	417,848 zł	██████████	18.01	4.02	13.98
Wynik uwzględniający tylko koszty podania dla dorosłych	██████████	417,848 zł	██████████	18.01	4.02	13.98

5.2 Wyniki: perspektywa wspólna

	Koszty		QALYs			
	Ekulizumab	BSC	Ekulizumab	BSC		
Oryginalne wyniki	██████████	423,214 zł	██████████	18.01	4.02	13.98
Wynik uwzględniający tylko koszty podania dla dorosłych	██████████	423,214 zł	██████████	18.01	4.02	13.98

6 Uwaga nr 6

Analiza ekonomiczna nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6, Rozporządzenia, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia). Model ekonomiczny nie umożliwia prześledzenia szacunków poszczególnych kategorii kosztów z perspektywy NFZ i wspólnej w zakładce 11 Costs".

Uprzejmie informujemy, że w uzupełnieniu dokumentacji wniosku dołączono arkusz Excel z kalkulacjami i założeniami umożliwiającymi prześledzenie szacunków poszczególnych kategorii kosztów z perspektywy NFZ i wspólnej (CostCalc.xlsx).

Poszczególne pozycje kosztowe obliczone w tym arkuszu mogą być wprowadzone do modelu CEA w arkuszu "Inputs B – Costs", co pozwala na przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, zgodnie z wnioskiem powyżej.

7 Uwaga nr 7

Pomimo zachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, analiza ekonomiczna nie zawiera:

- a) oszacowania ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (§ 5 ust. 6 pkt. 1 Rozporządzenia).*
- b) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych (§ 5 ust. 6 pkt. 2 Rozporządzenia).*
- c) kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. Rozporządzenia (§ 5 ust. 6 pkt. 3 Rozporządzenia).*

Zwracamy uwagę, że nie istnieje rzeczywista refundowana technologia opcjonalna dla ekulizumabu we wnioskowanym wskazaniu (opisano w rozdziałach 2.3.5 i 2.6.2 analizy klinicznej), stąd nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Ekulizumab uzyskał status produktu sierociego na podstawie Rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych co potwierdza, że: „nie istnieje zadowalająca metoda diagnozowania, zapobiegania lub leczenia danego stanu chorobowego, oficjalnie dopuszczona na terytorium Wspólnoty, lub też, jeśli taka metoda istnieje, to produkt leczniczy przyniesie znaczące korzyści pacjentom cierpiącym na ten stan chorobowy” (art. 3 ust. 1 pkt b ww. rozporządzenia).

Dodatkowo, zgodnie z pkt 2 preambuły do ww. rozporządzenia: „Pacjenci cierpiący na rzadkie stany chorobowe powinni być uprawnieni do takiej samej jakości leczenia jak inni pacjenci”.

Porównanie ekulizumabu do innych technologii byłoby więc nie tylko zasadniczo niemożliwe (w związku z tym, że nie istnieje alternatywna metoda leczenia przynosząca zadowalające efekty we wnioskowanym zakresie terapeutycznym, o czym świadczy fakt, że ekulizumab uzyskał status produktu sierociego), ale stanowiłoby też dyskryminację pacjentów cierpiących na rzadkie stany chorobowe i czyniłoby reżim stworzony dla leków sierocych w UE bezcelowym: mimo, że produkt zostałby zarejestrowany w trybie

procedury dla leków sierocych, w ramach których potwierdzana jest jego wyjątkowa natura, taki produkt nie mógłby zostać udostępniony pacjentom, ponieważ na etapie podejmowania decyzji refundacyjnej (czyli decyzji przesądzającej jego dostępność dla pacjentów) wymagane byłoby porównanie go do technologii, które nie są rzeczywistymi alternatywami.

Wreszcie zwracamy uwagę, że art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji odnosi się do technologii „refundowanych”, a więc technologii produktowych, bowiem pojęcie „refundacji” odnosi się do statusu nadawanego na mocy ustawy o refundacji. Nie ma tymczasem alternatywnej refundowanej (tj. finansowanej na podstawie ustawy o refundacji) produktowej technologii opcjonalnej dla ekulizumabu.

Stąd, skoro nie istnieje rzeczywista refundowana technologia opcjonalna dla ekulizumabu stosowanego we wnioskowanym wskazaniu:

- szacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (§ 5 ust. 6 pkt. 1 Rozporządzenia) nie jest uzasadnione.
- szacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych (§ 5 ust. 6 pkt. 2 Rozporządzenia) nie jest uzasadnione.
- kalkulacja ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. Rozporządzenia (§ 5 ust. 6 pkt. 3 Rozporządzenia) nie jest uzasadniona.

8 Uwaga nr 8

W analizie ekonomicznej analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia). W analizie pominięto istotne parametry mogące mieć wpływ na wyniki analizy - np. nie testowano horyzontu czasowego zgodnego z okresem obserwacji klinicznej czy danych dotyczących skuteczności BSC (w związku z niespełnieniem § 4 ust. 3 pkt 1, a tym samym § 5. ust. 2 pkt 1b Rozporządzenia).

W złożonej dokumentacji Alexion znajduje się duża liczba scenariuszy analizy wrażliwości oceniających wpływ różnych istotnych parametrów analizy - patrz tabela 48 dla perspektywy NFZ i tabela 51 dla perspektywy wspólnej.

Wśród ocenianych parametrów były również parametry dotyczące wyników klinicznych związanych z leczeniem BSC. W szczególności testowano zmienność następujących parametrów:

- zwiększona śmiertelność dla BSC, 6-miesięczny okres leczenia (+/- 50%)
- prawdopodobieństwo spadku wartości eGFR o 15 punktów dla BSC, 6-miesięczny okres leczenia (+/- 50%)
- odsetek udanych przeszczepów dla BSC (+/- 50%)
- śmiertelność związana z przeszczepem dla BSC (+/- 50%)
- użyteczność stanu zdrowia (inkrement związany z podawaniem ekulizumabu) (+/- 50%)

Jako takie, zmienności wyników klinicznych, a zatem skuteczności BSC rozpatrywano w wielu wymiarach - od progresji przewlekłej choroby nerek, przez wyniki przeszczepu, po śmiertelność. Ponadto, różnicowano również jakość życia. Ze względu na brak dowodów klinicznych sugerujących wykorzystanie różnych zakresów zmiennych testowanych w analizie, konsekwentnie użyto zmienności w zakresie +/- 50%, w celu zilustrowania, które z parametrów wpływają na modelowane wyniki w największym stopniu.

W odniesieniu do modelowania horyzontu czasowego zrównanego ze średnim czasem obserwacji z badań klinicznych, zważywszy na znaczne zmniejszenie śmiertelności związanej z leczeniem ekulizumabu w stosunku do BSC, horyzont dożywotni jest najbardziej odpowiedni do oceny korzyści związanych z leczeniem. Niemniej jednak, w analizie wrażliwości przedstawionej w odpowiedzi na uwagę nr 4, ostatni wiersz w każdej z tabel przedstawia analizę wrażliwości uwzględniającą 3-letni horyzont czasowy, tj. najdłuższy czas obserwacji, dla którego zostały opublikowane wyniki badań klinicznych (patrz Delmas i wsp. (Delmas Y, Loirat C, Muus P, Legendre CM, Douglas K, Hourmant M, et al. Eculizumab (ECU) in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) Patients (Pts) with Long Disease Duration and Chronic Kidney Disease (CKD): Sustained Efficacy at 3 Years (ASN abstract SA-PO850). American Society of Nephrology, Kidney

Week. Atlanta; 2013) dla badania C08-002 i Gaber i wsp. (Gaber OA, Loirat C, Greenbaum LA, Babu S, Furman RR, Sheerin NS, et al. Eculizumab (ECU) Maintains Efficacy in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) Patients (Pts) with Progressing Thrombotic Microangiopathy (TMA): 3- Year (Yr) Update (Abstract SA-P0852). American Society of Nephrology, Kidney Week. Atlanta, Georgia; 2013.) dla badania C08-003).

9 Uwaga nr 9

Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 1b Rozporządzenia).

Zwracamy uwagę, że oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 1b Rozporządzenia) zostało przedstawione w rozdziałach 3.1.2, 3.1.4 i 3.1.5 (2.1.2, 3.1.3 i 3.1.4 w oryginalnej wersji dokumentu – zwracamy uwagę, że w aktualnej wersji dokumentu ta zła numeracja odpowiednich rozdziałów została zmieniona) analizy wpływu na budżet (patrz tabele 3, 4, 5, 6 i 7).

10 Uwaga nr 10

Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w § 6 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia (§ 6 ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia).

Zwracamy uwagę, że analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych zawiera otwarty (niezabezpieczony) dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w § 6 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia (§ 6 ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia).

11 Uwaga nr 11

Oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5 Rozporządzenia, dokonywane są w horyzoncie czasowym niewłaściwym dla analizy wpływu na budżet (§ 6 ust. 2 Rozporządzenia). Pomimo, że w analizie poinformowano o przyjęciu właściwego 2-letniego horyzontu czasowego, o tyle ww. oszacowania dokonano dla 1,5 roku.

Zwracamy uwagę, że wszystkie oszacowania w analizie wpływu na budżet zostały wykonane w 2-letnim horyzoncie obserwacji. Niemniej dla 1 roku analizy przyjęto założenie, że pacjenci dołączają do programu lekowego w sposób ciągły i liniowy w ciągu tego roku, stąd średnio docelowa populacja otrzyma połowę liczby dawek przewidzianych na rok leczenia. Proszę zobaczyć odpowiedź na uwagę nr 15 w niniejszym dokumencie.

12 Uwaga nr 12

Pomimo że wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet nie zawiera wskazania dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy o refundacji (§ 6 ust. 5 Rozporządzenia).

Uprzejmie informujemy, że analizę uzupełniono o dodatkowe informacje wskazujące dowody spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy o refundacji (§ 6 ust. 5 Rozporządzenia) – patrz rozdział 2 analizy wpływu na budżet.

13 Uwaga nr 13

W analizie ekonomicznej w tab. 2 nie podano danych bibliograficznych dla badań prospektywnych dotyczących wieku i początkowego rozkładu pacjentów między stanami PChN (§ 8 ust 1. Rozporządzenia).

Informujemy, że w tabeli 2 analizy ekonomicznej złożonej przez firmę Alexion, zostało podkreślone, że wyjściowy wiek i dystrybucja pacjentów w poszczególnych stadiach PChN została oparta na danych wyjściowych z prospektywnych badań klinicznych. Dane te są dostarczane na poziomie pacjenta w pliku Excel modelu ekonomicznego - patrz arkusz "ECU_trials_data". Obliczanie rozkładu pacjentów w poszczególnych stadiach PChN zawarto w arkuszu wejściowym. Wyjściowy wiek w badaniach można znaleźć w tabeli 1 publikacji Legendre i wsp. (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).

14 Uwaga nr 14

Analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14 lit. c i art. 26 pkt 2 lit. h-j ustawy o refundacji, nie zawierają danych osobowych autorów.

Zwracamy uwagę, że ujawnianie personalnych danych autorów analizy nie jest wymagane ustawą refundacyjną lub rozporządzeniem dotyczącym minimalnych wymagań (§ 8 ust. 2 Rozporządzenia odnosi się do danych źródłowych użytych w analizie, a nie do samej analizy). Informujemy, że raport został przygotowany przez zespoły pracujące dla następujących firm: Alexion, Medicus Economics oraz HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.

15 Uwaga nr 14 cd

Ponadto analiza wpływu na budżet nie zawiera wskazania źródeł informacji dla założenia „pacjenci rozpoczynający leczenie ekulizumabem w danym roku będą stosować ekulizumab przez 6 miesięcy”. Przyjęcie takiego założenia nie jest zgodne z zapisami projektu programu lekowego (§ 8 ust 2 Rozporządzenia).

Podobnie jak w odpowiedzi na punkt 11, zwracamy uwagę, że dla 1. roku analizy przyjęto założenie, że pacjenci dołączają do programu lekowego w sposób ciągły i liniowy w ciągu tego roku, stąd średnio docelowa populacja otrzyma połowę liczby dawek przewidzianych na rok leczenia. Chcielibyśmy podkreślić, że przyjęte założenie nie jest wynikiem zapisów programu lekowego. Jest to standardowe rozwiązanie techniczne, które uwzględnia sukcesywne rozpoczynanie leczenia przez pacjentów w trakcie danego roku. Średnia długość leczenia 6 z 12 miesięcy roku jest tak zwaną korektą połowy cyklu i oznacza, że pacjenci rozpoczynają leczenia przez cały rok (w każdym z 12 miesięcy danego roku proporcjonalnie). Jednoczesne rozpoczęcia leczenia u wszystkich chorych w 1. Dniu, pierwszego miesiąca wprowadzenia refundacji jest założeniem nierealistycznym z powodów organizacyjnych i technicznych.

16 Komentarz 1

Ponadto proszę o odniesienie się do następujących nieścisłości:

1) w analizie klinicznej wnioskodawcy:

a. w treści publikacji Legendre 2013 podano, iż brak zdarzeń mikroangiopatii zakrzepowej po 64 tyg. leczenia miał miejsce u 13 pacjentów z badania C08-002, natomiast w tabeli 2 powyższej publikacji podano, iż przedmiotowy punkt końcowy wystąpił u 15 pacjentów. W analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono wynik z tabeli 2, bez podania uzasadnienia dla takiego postępowania.

W treści publikacji Legendre 2013 podano, iż w badaniu C08-002 brak zdarzeń mikroangiopatii zakrzepowej miał miejsce u 15 z 17 leczonych pacjentów (88%) po 26 tyg. leczenia oraz u 13 pacjentów po 64 tyg. leczenia. W tabeli 2 (Legendre 2013) podano, że brak zdarzeń mikroangiopatii zakrzepowej po 64 tyg. leczenia miał miejsce u 13 pacjentów.

Obie prezentacje danych są poprawne. Różnica wynika z metody wykorzystanej do analizy wyników badania. Tylko 13 pacjentów zostało włączonych do długoterminowej fazy badania i było leczonych przez 64 tygodnie (patrz rysunek 1, Legendre 2013), w związku z czym 2 pacjentów z brakiem zdarzeń mikroangiopatii zakrzepowej po 26 tyg. leczenia nie miało już wyników pomiędzy 26. a 64. tygodniem obserwacji. Wyniki przedstawione w tabeli 2 uzyskano stosując metodę ekstrapolacji ostatniej obserwacji (ang. *last observation carried forward* – *LOCF*). Dzięki wykorzystaniu takiego podejścia, w analizie klinicznej poprawnie wskazano, iż brak zdarzeń mikroangiopatii zakrzepowej po 64 tyg. leczenia miał miejsce u 15 pacjentów.

b. w treści publikacji Legendre 2013, Greenbaum 2012 i Delmas 2013 przedstawiono inne wyniki dla punktu końcowego „Średnia zmiana eGFR względem wartości początkowej” niż w analizie klinicznej wnioskodawcy:

i. po 26 tyg. (badanie C08-002): 33 ml/min/1.73m² (95% CL: 16-50) [analiza kliniczna] vs. 32 ml/min/1.73m² (95%CL: 14-49) [Legendre 2013];

Różnica wyników spowodowana jest odmiennym sposobem zaokrąglania danych.

ii. po 64 tyg. (badanie C08-002): 25 ml/min/1.73m² (95%CL: 8-42) [analiza kliniczna] vs. 45 ml/min/1.73m² (95%CL: 32-55) [Legendre 2013];

Publikacja Legendre 2013 oparta jest na cząstkowych wynikach badania C08-002, natomiast wyniki przedstawione w analizie klinicznej oparte są na finalnej wersji raportu dotyczącej badania C08-002 z dnia 24 lutego 2014 roku. Fakt ten przyczynił się do wystąpienia różnic w raportowanych wynikach. Ponadto, średnia zmiana eGFR względem wartości początkowej przedstawiona w publikacji Legendre 2013 dotyczy 60 tyg., a nie 64 tyg. jak w analizie klinicznej. Po 60 tyg. leczenia średnia zmiana eGFR raportowana w publikacji Legendre 2013 wyniosła 32 mL/min/1.73m² (95% CI: 14; 49). Na rysunku 2b graficznie przedstawiono średnie zmiany eGFR, ale wartości tych nie uwzględniono w analizie klinicznej.

iii. po 100 tyg. (badanie C08-002): 37 ml/min/1.73m² (95%CL: 17-57) [analiza kliniczna] vs. 32 ml/min/1.73m² (95%CL: 15-49) [Greenbaum 2012];

Publikacja Greenbaum 2012 oparta jest na cząstkowych wynikach badania C08-002, natomiast wyniki przedstawione w analizie klinicznej oparte są na finalnej wersji raportu dotyczącej badania C08-002 z dnia 24 lutego 2014 roku. Fakt ten przyczynił się do wystąpienia różnic w raportowanych wynikach. Ponadto, średnia zmiana eGFR względem wartości początkowej przedstawiona w abstrakcie (Greenbaum 2012) dotyczy 104 tyg., a nie 100 tyg. jak w analizie klinicznej. Po 104 tyg. leczenia średnia zmiana eGFR raportowana w publikacji Greenbaum 2012 wyniosła 35,2 mL/min/1.73m² (95% CI: 17,53; 53,1).

Dodatkowo w abstrakcie dostępne są również wyniki dla 96 tyg.: 32 mL/min/1.73m² (95% CI: 15; 49).

iv. po 62 tyg. (badanie C08-003): 7 ml/min/1.73m² (95%CL: 2-12) [analiza kliniczna] vs. po 60 tyg. 9 ml/min/1.73m² (95%CL: 4-14) [Legendre 2013] lub 64 tyg. 10 ml/min/1.73m² (95%CL: 7-13) [Legendre 2013];

Jak wspomniano powyżej, publikacja Legendre 2013 oparta jest na cząstkowych wynikach badania C08-003, natomiast wyniki przedstawione w analizie klinicznej oparte są na finalnej wersji raportu dotyczącej badania C08-003 z dnia 15 kwietnia 2014 roku. Fakt ten przyczynił się do wystąpienia różnic w raportowanych wynikach.

v. po 114 tyg. (badanie C08-003): 8 ml/min/1.73m² (95%CL: -1-17) [analiza kliniczna] vs 7,2 ml/min/1.73m² (95%CL: 0,76-13,6) [Delmas 2013].

Publikacja Delmas 2013 oparta jest na cząstkowych wynikach badania C08-003, natomiast wyniki przedstawione w analizie klinicznej oparte są na finalnej wersji raportu dotyczącej badania C08-003 z dnia 15 kwietnia 2014 roku. Fakt ten przyczynił się do wystąpienia różnic w raportowanych wynikach. Ponadto, średnia zmiana eGFR względem wartości początkowej przedstawiona w abstrakcie (Delmas 2013) dotyczy 104 tyg., a nie 114 tyg. jak w analizie klinicznej. Po 104 tyg. leczenia średnia zmiana eGFR raportowana w publikacji Delmas 2013 wyniosła 7,2 mL/min/1.73m² (95% CI: 0,76; 13,6).

Zwracamy również uwagę, że jak zaznaczono w analizie klinicznej, użyto danych z publikacji, które zostały opublikowane po sporządzeniu końcowych raportów dla każdego z badań klinicznych (tj. 24 luty 2014 roku dla badania C08-002 oraz 15 kwiecień 2014 roku dla badania C08-003), czego przykładem jest publikacja Licht 2015 (Licht C, Greenbaum LA, Muus P, Babu S, Bedrosian CL, Cohen DJ, Delmas Y, Douglas K, Furman RR, Gaber OA, Goodship T, Herthelius M, Hourmant M, Legendre CM, Remuzzi G, Sheerin N, Trivelli A, Loirat C. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int.* 2015 May;87(5):1061-73). Pozostałe publikacje (tj. Legendre 2013, Greenbaum 2012 oraz Delmas 2013) oparte są na wynikach cząstkowych.

17 Komentarz 2

W analizie wpływu na budżet dotyczących rocznej liczby wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana. W tekście tej analizy (str. 10) podano, że na podstawie szacunków ekspertów klinicznych jest ich ok 22-29, przy czym wzrost wynosi 8-9 pacjentów rocznie, natomiast w tabeli 2 i 7 wskazano, że liczba tych pacjentów będzie wynosić: 26-33 w I roku i 33-41 w II roku, bez wyjaśnienia dla takiego szacowania.

Uprzejmie informujemy, że powyższe kalkulacje zostały oparte na założeniu korekty połowy cyklu dla danych dotyczących zapadalności. Niemniej po ponownej analizie danych, uważamy że przyjęte założenie jest błędne, stąd w aktualnej analizie wpływu na budżet przedstawiono zmodyfikowane dane.

Wyjaśniamy również, że w oryginalnym modelu przyjęto założenie, że tylko połowa z populacji nowo diagnozowanych pacjentów będzie leczona przez cały rok (ponieważ pacjenci ci są diagnozowani równomiernie w ciągu całego roku). Mając na uwadze, że korekta połowy cyklu została zastosowana do wszystkich pacjentów w pierwszym roku leczenia (tj. wszyscy pacjenci w pierwszym roku otrzymują połowę przewidzianej na rok liczby fiolek leku), jak się wydaje błędnie zastosowaliśmy tym samym podwójną korektę połowy cyklu w populacji nowo diagnozowanych pacjentów.

Mimo, że takie założenie może być uzasadnione (w przeciwieństwie do zdiagnozowanej populacji, nowo diagnozowani pacjenci są równomiernie rozpoznawani w ciągu roku), to mając na uwadze, że w praktyce nowo diagnozowani pacjenci będą najprawdopodobniej włączani do leczenia bezpośrednio po postawieniu diagnozy (w przeciwieństwie do pacjentów już zdiagnozowanych), wydaje się, że należy w tej populacji zastosować tylko jedną korektę połowy cyklu (polegającą na korekcie tylko dawki rocznej, bez korekty liczebności populacji). W związku z powyższym wykonano korektę analizy wpływu na budżet.

18 Komentarz 3

Nie jest także jasne dlaczego w opisie analizy podano, że „po przerwaniu terapii ekulizumabem, pacjenci będą leczeni BSC”. Takie postępowanie nie znajduje odzwierciedlenia ani w modelu finansowym ani w opisie innego założenia pochodzącego z analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet, dotyczącego nieprzerywania leczenia ekulizumabem (parametr ten wynosił zero).

Uprzejmie informujemy, że powyższe założenie nie zostało wykorzystane w modelu (w oparciu o dane kliniczne nie zaleca się przerywania leczenia ekulizumabem), stąd w aktualnej analizie usunięto ten fragment tekstu.