



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Soliris (ekulizumab)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-
mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D59.3)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4351.29.2016

Data ukończenia: 27 października 2016 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Alexion Europe SAS).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Alexion Europe SAS o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Alexion Europe SAS

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
aHUS	atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AKL	analiza kliniczna
AspAT	amionotransferaza asparaginowa
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BSC	leczenie podtrzymujące
CDEC	Canadian Drug Expert Committee
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRD	Center for Reviews and Dissemination
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DGN	dolna granica normy
ECU	ekulizumab
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu
eGFR	szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej
EKG	elektrokardiografia
EMA	European Medicines Agency
ERG	Evidence review group
FDA	Food and Drug Administration
GGN	górna granica normy
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności
Hp	hepatoglobina
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
HUS	zespół hemolityczno-mocznicowy
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health
iv	dożylnie
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LDH	dehydrogenaza mleczanowa
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
LYG	zyskane lata życia (ang. life years)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence

OW	Oddział Wojewódzki
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PChN	przewlekła choroba nerek
PE	wymiana osocza (ang. plasma exchange)
PI	wlew osocza (ang. plasma infusion)
PNH	napadowa nocna hemoglobinuria
PSA	probablistyczna analiza wrażliwości
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe
SLE	toczeń rumieniowaty układowy
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMR	rzeczywista korzyść
SNN	schyłkowa niewydolność nerek
STEC	toksyna <i>Shiga</i>
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TMA	mikroangiopatia zakrzepowa
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USA	Stany Zjednoczone Ameryki Północnej
USG	ultrasonografia
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	10
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	10
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	19
3.5. Refundowane technologie medyczne	21
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	21
Ocena analizy klinicznej	23
3.7. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	23
3.7.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	23
3.7.2. Ocena strategii wyszukiwania	24
3.7.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
3.7.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
3.7.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
3.7.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	30
3.8. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	30
3.8.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	30
3.8.1.1. Wyniki analizy skuteczności	30
3.8.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	32
3.8.2. Informacje na podstawie innych źródeł	34
3.8.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	34

3.8.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	34
3.9.	Komentarz Agencji	36
4.	Ocena analizy ekonomicznej.....	37
4.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	37
4.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	37
4.1.2.	Dane wejściowe do modelu	37
4.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	41
4.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	41
4.2.2.	Wyniki analizy progowej	41
4.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	42
4.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	45
4.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	45
4.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	45
4.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	46
4.3.4.	Obliczenia własne Agencji	46
4.4.	Komentarz Agencji	46
5.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	47
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	47
5.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	47
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	47
5.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	48
5.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	49
5.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	50
5.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	51
5.3.3.	Obliczenia własne Agencji	51
5.4.	Komentarz Agencji	52
6.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	53
7.	Uwagi do zapisów programu lekowego	54
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	55
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	57
10.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	58
10.1.	Opinie ekspertów klinicznych	58
11.	Kluczowe informacje i wnioski	59
12.	Źródła.....	62
13.	Załączniki.....	65

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 11.08.2016
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLA.4600.78.2016.8.KKU

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
Soliris (ekulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg (10 mg/ml), kod EAN 5909990643776;
 - Wnioskowane wskazanie:
W ramach programu lekowego „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D 59.3) ”
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- lek wydawany bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
-

Podmiot odpowiedzialny

Alexion Europe SAS
1-15, avenue Edouard Belin
92500 Rueil-Malmaison
FRANCJA

Wnioskodawca

Alexion Europe SAS
1-15, avenue Edouard Belin
92500 Rueil-Malmaison
FRANCJA

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 11.08.2016 r., znak PLA.4600.78.2016.8.KKU (data wpływu do AOTMiT 11.08.2016 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016, poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: Soliris (ekulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg (10 mg/ml), kod EAN 5909990643776.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 01.09.2016 r., znak OT.4351.29.2016.JM.KP.2. Minister Zdrowia pismem z dnia 02.09.2016 r., znak PLR.4600.3076.2015.7.KWA wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Zgodnie z prośbą wnioskodawcy, Ministerstwo Zdrowia pismem z dnia 23.09.2016 r., znak PLR.4600.3076.2015.9.KWA, zawiesiło postępowanie refundacyjne. Procedowanie wniosku zostało wznowione zgodnie z pismem z dnia 06.10.2016 r., znak PLR.4600.3076.2015.12.KWA, (data wpływu do AOTMiT 10.10.2016 r.). Uzupełnienia zostały przekazane Agencji pismem z dnia 07.10.2016 r., znak PLR.4600.3076.2015.14.KWA (data wpływu do AOTMiT 10.10.2016 r.).

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Ekulizumab (Soliris) w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS). Analiza efektywności klinicznej, Warszawa Październik 2015 (skorygowany wrzesień 2016);
- Ekulizumab (Soliris) w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS). Analiza kosztów-konsekwencji, Warszawa Październik 2015;
- Ekulizumab (Soliris) w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS). Analiza wpływu na budżet, Warszawa Październik 2015 (skorygowany wrzesień 2016);
- Ekulizumab (Soliris) w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS). Analiza racjonalizacyjna, Warszawa Październik 2015 (skorygowany wrzesień 2016);
- Ekulizumab (Soliris®) w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS). Suplement do wniosku; 29 wrzesień 2016

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały części wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz niezgodności znajduje się w poniżej.

- 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 uzupełnieniu do analiz wnioskodawca argumentował odstępianie od przedstawienia powyższych danych, brakiem „prawdziwego, rzeczywistego komparatora”. Jednocześnie w analizie klinicznej wybrano, aktualnie stosowaną terapię podtrzymującą jako komparator, ale zastosowane kryteria selekcji badań nie pozwoliły na odnalezienie dla niej stosownych dowodów naukowych. Leczenie podtrzymujące wybrano także jako komparator w analizie ekonomicznej i wpływu na budżet.
- 2) Pomimo zachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, analiza ekonomiczna nie zawiera: 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), 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) oraz kalkulacji 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). W uzupełnieniu do analiz wnioskodawca argumentował odstępianie od przedstawienia powyższych danych, brakiem „prawdziwego, rzeczywistego komparatora”. Odniesienie analityków Agencji do tego punktu podano w roz. 4.2.2. niniejszej AWA.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Soliris, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg (10 mg/ml), kod EAN 5909990643776																															
Kod ATC	ATC: L 04 AA 25																															
Substancja czynna	ekulizumab																															
Wnioskowane wskazanie	Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS, ang. <i>atypical hemolytic uremic syndrome</i>)																															
Dawkowanie	<p><u>Dorośli</u></p> <p>Schemat dawkowania w aHUS u dorosłych pacjentów (w wieku ≥ 18 lat) obejmuje czterotygodniową fazę leczenia początkowego, a następnie fazę leczenia podtrzymującego.</p> <ul style="list-style-type: none"> Faza leczenia początkowego: dawka 900 mg produktu Soliris, podawana w infuzji dożylną trwającej 25–45 minut, co tydzień przez pierwsze 4 tygodnie; Faza leczenia podtrzymującego: dawka 1200 mg produktu Soliris, podawana w infuzji dożylną trwającej 25–45 minut w piątym tygodniu, a następnie dawka 1200 mg podawana w infuzji dożylną trwającej 25–45 minut co 14 ± 2 dni <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Dzieci i młodzież z PNH i z aHUS o masie ciała ≥ 40 kg są leczeni zgodnie z odpowiednimi zaleceniami dotyczącymi dawkowania jak w przypadku pacjentów dorosłych.</p> <p>U dzieci i młodzieży z PNH i z aHUS o masie ciała poniżej 40 kg schemat dawkowania produktu Soliris jest następujący:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Masa ciała</th> <th>Faza leczenia początkowego</th> <th>Faza leczenia podtrzymującego</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>od 30 do ≤ 40 kg</td> <td>600 mg co tydzień x 2</td> <td>900 mg w 3. tygodniu; następnie 900 mg co 2 tygodnie</td> </tr> <tr> <td>od 20 do ≤ 30 kg</td> <td>600 mg co tydzień x 2</td> <td>600 mg w 3. tygodniu; następnie 600 mg co 2 tygodnie</td> </tr> <tr> <td>od 10 do ≤ 20 kg</td> <td>600 mg co tydzień x 1</td> <td>300 mg w 2. tygodniu; następnie 300 mg co 2 tygodnie</td> </tr> <tr> <td>od 5 do ≤ 10 kg</td> <td>300 mg co tydzień x 1</td> <td>300 mg w 2. tygodniu; następnie 300 mg co 3 tygodnie</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Leczenie osoczem</u></p> <p>W przypadku dorosłych oraz dzieci i młodzieży z aHUS uzupełniające podanie produktu Soliris jest konieczne podczas równoczesnego leczenia z zastosowaniem osocza (plazmafereza lub przetaczanie osocza lub infuzja świeżego, mrożonego osocza).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Rodzaj leczenia z zastosowaniem osocza</th> <th>Ostatnia dawka produktu Soliris</th> <th>Uzupełniająca dawka produktu Soliris przy każdym leczeniu z zastosowaniem osocza</th> <th>Czas podania uzupełniającej dawki produktu Soliris</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Plazmafereza lub przetoczenie osocza</td> <td>300 mg</td> <td>300 mg na każdą sesję plazmaferezy lub przetoczenia osocza</td> <td rowspan="2">W ciągu 60 minut po każdej plazmaferezie lub po przetoczeniu osocza</td> </tr> <tr> <td>≥ 600 mg</td> <td>600 mg na każdą sesję plazmaferezy lub przetoczenia osocza</td> </tr> <tr> <td>Infuzja świeżego, mrożonego osocza</td> <td>≥ 300 mg</td> <td>300 mg na każdą infuzję świeżego, mrożonego osocza</td> <td>60 minut przed infuzją świeżego, mrożonego osocza</td> </tr> </tbody> </table>			Masa ciała	Faza leczenia początkowego	Faza leczenia podtrzymującego	od 30 do ≤ 40 kg	600 mg co tydzień x 2	900 mg w 3. tygodniu; następnie 900 mg co 2 tygodnie	od 20 do ≤ 30 kg	600 mg co tydzień x 2	600 mg w 3. tygodniu; następnie 600 mg co 2 tygodnie	od 10 do ≤ 20 kg	600 mg co tydzień x 1	300 mg w 2. tygodniu; następnie 300 mg co 2 tygodnie	od 5 do ≤ 10 kg	300 mg co tydzień x 1	300 mg w 2. tygodniu; następnie 300 mg co 3 tygodnie	Rodzaj leczenia z zastosowaniem osocza	Ostatnia dawka produktu Soliris	Uzupełniająca dawka produktu Soliris przy każdym leczeniu z zastosowaniem osocza	Czas podania uzupełniającej dawki produktu Soliris	Plazmafereza lub przetoczenie osocza	300 mg	300 mg na każdą sesję plazmaferezy lub przetoczenia osocza	W ciągu 60 minut po każdej plazmaferezie lub po przetoczeniu osocza	≥ 600 mg	600 mg na każdą sesję plazmaferezy lub przetoczenia osocza	Infuzja świeżego, mrożonego osocza	≥ 300 mg	300 mg na każdą infuzję świeżego, mrożonego osocza	60 minut przed infuzją świeżego, mrożonego osocza
	Masa ciała	Faza leczenia początkowego	Faza leczenia podtrzymującego																													
	od 30 do ≤ 40 kg	600 mg co tydzień x 2	900 mg w 3. tygodniu; następnie 900 mg co 2 tygodnie																													
	od 20 do ≤ 30 kg	600 mg co tydzień x 2	600 mg w 3. tygodniu; następnie 600 mg co 2 tygodnie																													
	od 10 do ≤ 20 kg	600 mg co tydzień x 1	300 mg w 2. tygodniu; następnie 300 mg co 2 tygodnie																													
	od 5 do ≤ 10 kg	300 mg co tydzień x 1	300 mg w 2. tygodniu; następnie 300 mg co 3 tygodnie																													
Rodzaj leczenia z zastosowaniem osocza	Ostatnia dawka produktu Soliris	Uzupełniająca dawka produktu Soliris przy każdym leczeniu z zastosowaniem osocza	Czas podania uzupełniającej dawki produktu Soliris																													
Plazmafereza lub przetoczenie osocza	300 mg	300 mg na każdą sesję plazmaferezy lub przetoczenia osocza	W ciągu 60 minut po każdej plazmaferezie lub po przetoczeniu osocza																													
	≥ 600 mg	600 mg na każdą sesję plazmaferezy lub przetoczenia osocza																														
Infuzja świeżego, mrożonego osocza	≥ 300 mg	300 mg na każdą infuzję świeżego, mrożonego osocza	60 minut przed infuzją świeżego, mrożonego osocza																													
Droga podania	infuzja dożylna																															

Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Ekulizumab, substancja czynna produktu Soliris, jest inhibitorem końcowej fazy aktywacji dopełniacza, który w sposób swoisty i z wysokim powinowactwem wiąże się z białkiem C5 dopełniacza, hamując w ten sposób jego rozkład na C5a i C5b i zapobiegając wytwarzaniu końcowego kompleksu dopełniacza C5b-9. Ekulizumab nie wpływa na wcześniejsze etapy aktywacji dopełniacza, które mają zasadnicze znaczenie dla opsonizacji drobnoustrojów i usuwania kompleksów immunologicznych.</p> <p>U pacjentów z aHUS niekontrolowana końcowa faza aktywacji dopełniacza prowadząca do wyzwalanej przez dopełniacz zakrzepowej mikroangiopatii jest blokowana w wyniku stosowania produktu Soliris.</p> <p>U wszystkich pacjentów podawanie produktu Soliris zgodnie z zaleceniami, powodowało szybkie i trwałe zmniejszenie aktywacji końcowej fazy dopełniacza. U wszystkich pacjentów z aHUS stężenie ekulizumabu w surowicy wynoszące około 50-100 mikrogramów/ml jest wystarczające do zasadniczo całkowitego zablokowania aktywacji końcowej fazy dopełniacza.</p> <p>U pacjentów z aHUS długotrwałe podawanie produktu Soliris powodowało szybkie i trwałe złagodzenie zakrzepowej mikroangiopatii wyzwalanej przez dopełniacz.</p>
--	--

Źródło: ChPL Soliris

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	nr EU/1/07/393/001 Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 czerwca 2007 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 czerwca 2012
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Soliris jest wskazany w leczeniu pacjentów dorosłych i dzieci z: <ul style="list-style-type: none"> • Napadową nocną hemoglobinurią (PNH, ang. paroxysmal nocturnal haemoglobinuria). Dowody klinicznych korzyści wykazano u pacjentów z hemolizą z jednym lub kilkoma objawami klinicznymi wskazującymi na dużą aktywność choroby, niezależnie od wcześniejszych przetoczeń lub bez przetoczeń. • Atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym (aHUS, ang. atypical hemolytic uremic syndrome).
Status leku sierocego	Tak – obydwa powyżej przedstawione wskazania
Warunki dopuszczenia do obrotu	Podmiot odpowiedzialny jest zobligowany do składania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Soliris (data aktualizacji 12.07.2016) EMA (<http://www.ema.europa.eu/ema/>)


3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Soliris (ekulizumab) nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D 59.3)”
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	brak

3.1.2.2. **Wnioskowane wskazanie**

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D 59.3)
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>Do leczenia ekulizumabem kwalifikowani są pacjenci z aHUS:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) pacjenci z aHUS z następującymi objawami mikroangiopatii zakrzepowej (TMA): <ol style="list-style-type: none"> a) trombocytopenia oraz hemoliza: liczba płytek $<150 \times 10^9/L$ lub $>25\%$ spadek w stosunku do stanu wyjściowego i podwyższone stężenie LDH lub rozpad krwinek czerwonych (obecność schistocytów) lub niskie stężenie haptoglobiny lub anemia hemolityczna; lub b) biopsja tkankowa potwierdzająca TMA; oraz c) związane z TMA uszkodzenie narządów <ol style="list-style-type: none"> I) zaburzenia czynności nerek potwierdzone poziomem kreatyniny w surowicy $>$ górna granica normy dla wieku <ol style="list-style-type: none"> i) lub hemodializa; ii) lub proteinuria; iii) lub albuminuria lub II) powikłania pozanerkowe wywołane TMA, takie jak: <ol style="list-style-type: none"> i) powikłania sercowo-naczyniowe; ii) neurologiczne; iii) żołądkowo-jelitowe lub płucne lub 2) pacjenci z aHUS, u których stosowana jest plazmafereza/przetoczenie osocza; 3) pacjenci z aHUS zakwalifikowani do przeszczepu nerki; 4) u ww. grup pacjentów z aHUS wymagane są wyniki badań: <ol style="list-style-type: none"> a) aktywności ADAMTS-13 $>5\%$; b) negatywny wynik badania STEC (Shiga-Toxin Escherichia coli) w teście (PCR) lub hodowli bakteryjnej; 5) w przypadku kobiet w wieku rozrodczym wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń w czasie leczenia i w ciągu 5 miesięcy od zastosowania ostatniej dawki ekulizumabu; 6) wykonanie obowiązkowego szczepienia przeciw meningokokom, w przypadku konieczności wdrożenia leczenia przed upływem 2 tygodni po wykonaniu szczepienia przeciw meningokokom – profilaktyka antybiotykowa.
Czas leczenia w programie	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu na podstawie kryteriów wyłączenia.
Kryteria wyłączenia	<ol style="list-style-type: none"> 1) ciąża – jeżeli dalsze leczenie nie jest bezwzględnie konieczne; 2) karmienie piersią; 3) występowanie ciężkich działań niepożądanych związanych z lekiem; 4) nadwrażliwość na ekulizumab, białka mysie lub substancje pomocnicze; 5) niestosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich; 6) wycofanie przez pacjenta zgody na leczenie.
Dawkowanie	Dawkowanie preparatu ekulizumab zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Badania przy kwalifikacji	<ol style="list-style-type: none"> 1) aktywność ADAMTS13; 2) badanie STEC (PCR lub hodowla bakteryjna); 3) wykonanie badania potwierdzającego lub wykluczającego ciążę (u kobiet w wieku rozrodczym); 4) dehydrogenaza mleczanowa całkowita (LDH); 5) stężenie hepatoglobiny (Hp) lub schistocyty; 6) morfologia krwi z rozmazem; 7) test Coombsa; 8) amionotransferaza asparaginowa (AspAT); 9) aminotransferaza alaninowa (AIAT); 10) bilirubina całkowita; 11) bilirubina frakcje; 12) fosfataza alkaiczna; 13) badanie ogólne moczu; 14) stężenie kreatyniny; 15) stężenie mocznika; 16) stężenie kwasu moczowego; 17) w przypadku występowania u pacjentów: <ol style="list-style-type: none"> a) objawów neurologicznych: <ul style="list-style-type: none"> - rezonans magnetyczny z angiografią lub - tomografia komputerowa ośrodkowego układu nerwowego b) objawów ze strony układu pokarmowego: <ul style="list-style-type: none"> - amylaza; - lipaza; - USG jamy brzusznej; c) objawów ze strony układu sercowo-naczyniowego: <ul style="list-style-type: none"> - troponina T lub troponina I lub - EKG lub - echo serca lub; - cewnikowanie serca; 18) przeciwciała przeciw czynnikowi H (anty CFH) – leczenie można wdrożyć w trakcie oczekiwania na wyniki badania; 19) oznaczenie stężenia białek układu dopełniacza w surowicy i najczęstszych mutacji genetycznych – leczenie można wdrożyć w trakcie oczekiwania na wyn k badania.
Monitorowanie leczenia	<ol style="list-style-type: none"> 1) W czasie leczenia początkowego (tj. przez pierwsze 4 tygodnie) monitorowanie leczenia obejmuje wykonywanie raz w tygodniu badań wyszczególnionych jako pozycje 4-17 w części „Badania przy kwalifikacji”. Badania wyszczególnione jako pozycja 18 – do decyzji lekarza prowadzącego; 2) Począwszy od 5 tygodnia monitorowanie leczenia opisane w pkt 1 odbywa się co 2 tygodnie; 3) Po upływie 3 miesięcy monitorowanie leczenia opisane w pkt 1 odbywa się raz w miesiącu; 4) Po upływie 1 roku leczenia monitorowanie leczenia opisane w pkt 1 odbywa się raz na 3 miesiące;
Monitorowanie programu	<ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolera Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Soliris (ekulizumab) w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego w ramach programu lekowego.

Wskazanie przedstawione w przedmiotowym wniosku refundacyjnym jest zgodne z wskazaniem ocenianym w ramach przedłożonych analiz.

Analitycy Agencji uznają za zasadne utworzenie nowej grupy limitowej. Aktualnie nie istnieje program lekowy, który dotyczyłby leczenia pacjentów z aHUS oraz nie są refundowane żadne leki o innej nazwie międzynarodowej, które charakteryzowałyby się podobnym działaniem terapeutycznym i miały zbliżony mechanizm działania oraz wykazywałyby podobną skuteczność kliniczną.

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu podziału ryzyka.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Zespół hemolityczno-mocznicowy (HUS) to ciężka niedokrwistość hemolityczna o etiologii nieimmunologicznej, spowodowana mikroangiopatią zakrzepową z małopłytkowością, z dominującymi w obrazie klinicznym upośledzeniem czynności nerek. Zespół hemolityczno-mocznicowy jest wywoływany przez bakterie wytwarzające werotoksynę (enterokrwotoczny szczep *Escherichia Coli*, serotyp O157:H7 lub O104:H4 lub *Shigella*).

Atypowa postać HUS (aHUS) występuje w około 5-10% przypadków. U podłoża tej postaci choroby w ~60% przypadków leżą wrodzone mutacje genetyczne w obrębie alternatywnej drogi aktywacji dopełniacza. U ~40% przypadków przyczyna aHUS jest nieznana.

W aHUS dochodzi do niekontrolowanej aktywacji dopełniacza drogą alternatywną w wyniku mutacji genów kodujących białka uczestniczące w hamowaniu tej aktywacji lub na skutek tworzenia się autoprzeciwciał przeciwko czynnikowi H. Skutkiem jest niekontrolowana synteza C5a i C5b-9 na powierzchni komórek śródbłonna, która może się nasilać w związku z zakażeniami bakteryjnymi i wirusowymi. Związane z tym procesem uszkodzenie śródbłonna prowadzi do odsłonięcia kolagenu aktywującego płytki krwi i uwalniania czynnika tkankowego powodującego generację trombiny. Aktywacja płytek związana jest także z odkładaniem się dopełniacza na ich powierzchni w wyniku czego dochodzi do małopłytkowości i zakrzepicy w mikrokrążeniu.

[Szczeklik 2015]

Klasyfikacja

Jednostka chorobowa atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy nie posiada odrębnego kodu ICD-10 i jest klasyfikowany w obrębie grupy ICD-10: D59.3 – zespół hemolityczno-mocznicowy.

Jako aHUS są kwalifikowane przypadki HUS, których przyczyna nie jest związana z:

- wrodzonymi wadami metabolicznymi;
- toksyną Shiga pochodzącą z bakterii *Escherichia Coli* (STEC) or *S. pneumoniae* HUS (SpHUS).

[Szczeklik 2015]

Epidemiologia

Zapadalność na HUS w krajach Europy Zachodniej i Ameryki Północnej szacuje się obecnie na 2-7/100 000. Atypowa postać HUS (aHUS) stanowi ok. 10% wszystkich HUS, w związku z czym roczna zapadalność na aHUS wynosi ~0,2-0,7/100 000.

aHUS może występować u dzieci i dorosłych rodzinnie albo jako postać sporadyczna (20% zachorowań).

Nie ma opublikowanych danych dotyczących polskich wskaźników epidemiologicznych dotyczących aHUS.

[Szczeklik 2015, Adamczuk 2009]

Rokowanie

W ciągu 3 lat od zachorowania na aHUS do ciężkiej niewydolności nerek lub zgonu dochodzi u 53% chorych z rodzinną postacią choroby i u 37% chorych z postacią sporadyczną. Rokowanie jest szczególnie niekorzystne u chorych z mutacjami czynnika H dopełniacza.

[Szczeklik 2015]

Obraz kliniczny

Przebieg kliniczny aHUS jest znacznie cięższy niż postaci typowej HUS. W obrazie klinicznym dominuje niedokrwistość hemolityczna, małopłytkowość i niewydolność nerek, często z nadciśnieniem tętniczym i gorączką. Zmiany zakrzepowe lokalizują się w nerkach, ale u 30% chorych obejmują również naczynia mózgu, serca, płuc i trzustki. Częste są nawroty choroby.

[Szczeklik 2015, Adamczuk 2009]

Leczenie

Jeżeli jest dostępny, w leczeniu aHUS stosuje się ekulizumab. W przebiegu tej jednostki chorobowej konieczne jest stosowanie adekwatnego do stanu klinicznego pacjenta leczenia objawowego w postaci: przetaczania/wymian świeżo mrożonego osocza i plazmaferezy, do czasu ustąpienia hemolizy i małopłytkowości. Dodatkowo u pacjentów z upośledzeniem funkcji nerek (w tym z krańcowym stadium niewydolności nerek) stosuje

się dializy oraz w razie potrzeb przeprowadzane są przeszczepy nerek. W związku z syntezą składowych alternatywnej drogi aktywacji dopełniacza w wątrobie, w celu zapobiegania nawrotom choroby, u wybranych pacjentów z aHUS przeprowadza się przeszczepienia tego narządu.

[Szczeklik 2016, UpToDate 2016]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowania dotyczące liczebności populacji otrzymane przez Agencję od eksperta klinicznego.

Tabela 5. Liczebność populacji docelowej zgodnie z opinią eksperta klinicznego

Ekspert	Wskazanie	Liczba osób w Polsce	Liczba nowych przypadków w ciągu roku	Liczba lub odsetek osób, u których technologia wnioskowana byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Prof. dr hab. n. med. Marcin Tkaczyk Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Nefrologii Dziecięcej	Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy	25 dzieci; 10-15 dorosłych;	2-4 dzieci; 2-3 dorosłych;	10-15 dzieci; 10 dorosłych;
	Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (spełniający wszystkie kryteria selekcji do programu lekowego)	10 dzieci; 10 dorosłych;	1-2 dzieci; 1-2 dorosłych;	10 dzieci; 10 dorosłych;

Dodatkowo ekspert kliniczny wskazał, iż: „w rejestrze Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej znajdują się dane dotyczące 25 przypadków aHUS. Za pomocą powtarzalnych wlewów osocza jest leczonych około 7-10 pacjentów pediatrycznych.”

W poniższej tabeli przedstawiono dane NFZ dotyczące łącznej liczby świadczeń stosowanych w ramach BSC, sfinansowanych z środków publicznych w okresie styczeń 2013 – czerwiec 2016 r. u indywidualnych pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: D59.3 - Zespół hemolityczno-mocznicowy. Płatnik publiczny nie posiada oddzielnych danych dotyczących wyłącznie wnioskowanego wskazania.

Tabela 6. Liczba świadczeń sfinansowanych u pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: D59.3 - Zespół hemolityczno-mocznicowy

Rok	2013	2014	2015	2016 styczeń-czerwiec	Łącznie (indywidualne id)
Ciągłe leczenie nerkozastępcze	12	4	4	2	22
Hemodializa	1	4	-	-	4
Intensywna hemodializa	13	3	7	5	27
L94 przeszczepienie nerki > 17 r. Ż.	-	1	-	-	1
Plazmafereza lecznicza	19	10	23	9	60
Plazmafereza lecznicza z hospitalizacją	-	1	1	-	2
Przetoczenie osocza	32	33	41	15	102
Przetoczenie osocza po redukcji biologicznych czynników chorobotwórczych	2	2	5	7	11
Liczba sfinansowanych świadczeń (indywidualne id)	43	42	51	20	134

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- <http://www.g-i-n.net>
- <http://www.ahrq.gov/professionals/clinicians-providers/guidelines-recommendations/index.html>
- <https://www.tripdatabase.com>
- <https://www.nice.org.uk/guidance>
- www.uptodate.com
- <https://www.rareconnect.org/en/community/atypical-hemolytic-uremic-syn>

Wyszukiwanie przeprowadzono w 20.09.2016 r. Do opracowania włączono 7 rekomendacji klinicznych (9 publikacji) z czego 5 (*UpToDate 2016, Loirat 2015, Salvadori 2013, Campistol 2015/2013, Zuber 2012*) uwzględnia wnioskowany lek, natomiast 2 (*Taylor 2010 i Ariceta 2009/ Johnson 2014*) zostały wydane przed rejestracją ekulizumabu we wnioskowanym wskazaniu. Publikacja *Johnson 2014* jest audytem podsumowującym skutki zastosowania zaleceń przedstawionych w rekomendacji *Ariceta 2009*.

Wszystkie rekomendacje wydane po rejestracji ekulizumabu we wnioskowanym wskazaniu rekomendują jego zastosowanie jako leczenie z wyboru pacjentów z aHUS. Jeżeli wdrożenie leczenia za pomocą wnioskowanej technologii lekowej nie jest możliwe, należy rozpocząć leczenie za pomocą wlewów/wymiany osocza.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Up To Date 2016 (międzynarodowe)	<p>Wytyczne dotyczące HUS wywołanego zaburzeniami układu dopełniacza (ang. <i>Complement-mediated hemolytic uremic syndrome</i>) – zgodnie z przyjętą w niniejszym opracowaniu nomenklaturą jest to jedna z postaci aHUS</p> <p><u>Leczenie</u></p> <p>Wstępne leczenie aHUS ma charakter podtrzymujący i jest podobne jak w przypadku HUS. W jego skład wchodzi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • transfuzje czerwonych krwinek w celu leczenia anemii (w uzasadnionych przypadkach np.: poziom hemoglobiny u dzieci <6 g/dL lub hematokryt < 18%); • u pacjentów z poważnymi krwawieniami lub u kwalifikujących się do procedur inwazyjnych wykonuje się transfuzje płytek krwi; • w celu zachowania prawidłowej objętości płynów w organizmie oraz utrzymania prawidłowego poziomu elektrolitów stosuje się suplementację preparatami z elektrolitami oraz kontroluje nawodnienie organizmu; • zaprzestanie przyjmowania leków nefrotoksycznych oraz innych powiązanych z etiologią HUS; • leczenie dializami u pacjentów z: objawową mocznicą, azotemią, poważnie podwyższoną objętością płynów w organizmie lub zaburzeniami elektrolitycznymi, którzy nie reagują na farmakoterapię; • zapewnienie prawidłowego żywienia. <p>Dodatkowo u pacjentów z aHUS stosuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wymiany/wlewy osocza; • ekulizumab; • przeszczep nerek lub jednoczesny przeszczep nerek i wątroby. <p><u>Rekomendacje</u></p> <p>Ekulizumab jest wskazany w leczeniu pacjentów z ciężką postacią HUS wywołanego zaburzeniami układu dopełniacza, u których występuje ryzyko śmierci lub schyłkowa niewydolność nerek (poziom rekomendacji 1B). Jednakże, leczenie ekulizumabem jest drogie i z tego powodu może być niedostępne dla części pacjentów. U tych chorych zalecane jest stosowanie leczenia osoczem (poziom rekomendacji 2B);</p> <p>U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek rekomendowane jest przeprowadzenie transplantacji nerek od niespokrewnionego dawcy (poziom rekomendacji 2B). Przed przeszczepem należy przeprowadzić pełną diagnostykę molekularną, w celu określenia czy występują u pacjenta jakieś związane z chorobą wady genetyczne. Przeszczep od spokrewnionego dawcy można przeprowadzić jedynie gdy wcześniej stwierdzi się brak tej samej mutacji genetycznej co u biorcy.</p> <p>W celu zapobiegania nawrotom choroby zalecane jest profilaktyczne stosowanie ekulizumabu u pacjentów po przeszczepie, u których stwierdzono występowanie mutacji w genach: in CFH, CFI, C3 lub CFB oraz u chorych z wcześniejszymi nawrotami choroby po przeszczepie (poziom rekomendacji 1B). Jednakże, leczenie ekulizumabem jest drogie i z tego powodu może być niedostępne dla części pacjentów. U tych chorych zalecane jest stosowanie leczenia osoczem (poziom rekomendacji 2B).</p> <p>Jednoczesny przeszczep nerki i wątroby jest skuteczną metodą wyleczenia aHUS spowodowanego mutacją w genach: CFH, CFI, CFB oraz C3. Należy jednak pamiętać, iż ten zabieg jest związany z wysokim ryzykiem śmierci. Jednoczesny przeszczep nerki i wątroby powinien być wykonywany jedynie w ośrodkach pediatrycznych z doświadczeniem w przeszczepianiu narządów oraz po przeprowadzeniu indywidualnej dla każdego pacjenta oceny ryzyka.</p> <p>Poziomy rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1A – rekomendacja mocna, dowody wysokiej jakości. Zalecenie obejmujące większość pacjentów, najczęściej bez potrzeby dodatkowej oceny. Lekarze powinni się do niej stosować, chyba że występują jasne i uzasadnione przesłanki dla podjęcia innego postępowania; • 1B – rekomendacja mocna, dowody umiarkowanej jakości. Zalecenie obejmujące większość pacjentów. Lekarze powinni się do niej stosować, chyba że występują jasne i uzasadnione przesłanki dla podjęcia innego postępowania; • 1C – rekomendacja mocna, dowody słabej jakości. Zalecenie obejmujące większość pacjentów, jednakże część z dowodów, na podstawie których wydano zalecenia jest niskiej jakości; • 2A – słaba rekomendacja, dowody wysokiej jakości. Najlepszy sposób postępowania może się zmieniać w zależności od okoliczności, pacjenta lub sytuacji socjalnej; • 2B – słaba rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości. Jest prawdopodobne, iż u wybranej grupy chorych i przy uwzględnieniu innych okoliczności, alternatywne postępowanie jest lepsze; • 2C – słaba rekomendacja, dowody niskiej jakości. Alternatywne sposoby postępowania mogą być równie uzasadnione.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p style="text-align: center;">Loirat 2015 (międzynarodowe)</p>	<p>Międzynarodowy konsensus w sprawie leczenia atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego u dzieci.</p> <p><u>Rekomendacje</u></p> <p>Zalecaną terapią I rzutu u dzieci z aHUS jest ekulizumab. Pozwala on na uniknięcie wlewów osocza i związanych z nimi działań niepożądanych (np. w trakcie cewnikowania żył). Przed rozpoczęciem leczenia nie jest konieczne potwierdzenie mutacji w układzie dopełniacza. Nadmierne opóźnienie leczenia może wpłynąć na ostateczne przywrócenie funkcji nerek oraz zwiększa ryzyko wystąpienia krańcowej niewydolności nerek. Jeżeli to możliwe, leczenie ekulizumabem powinno zostać rozpoczęte w 24-48 h od wystąpienia objawów, postawienia diagnozy. Jeżeli ekulizumab nie jest dostępny należy, zgodnie z wytycznymi z 2009 r (<i>Ariceta 2009</i>), rozpocząć leczenie wlewami/wymianą osocza.</p> <p>U chorych leczonych w ramach terapii I rzutu za pomocą wlewów/wymiany osocza, po potwierdzeniu diagnozy aHUS zalecane jest zaprzestanie dotychczasowego leczenia i rozpoczęcie terapii ekulizumabem. Podobnie należy postąpić w przypadku nieskuteczności leczenia wlewami/wymianą osocza. Powyższe postępowanie daje największe szanse na pełne przywrócenie funkcji nerek. Leczenie wymianą/wlewami osocza powinno być kontynuowane u pacjentów z remisją i przywróconą pełną funkcją nerek, u których nie wywołuje ono żadnych działań niepożądanych. Zmiana leczenia na ekulizumab powinna zostać przeprowadzona również u pacjentów, u których wystąpią pozanerkowe objawy mikroangiopatii zakrzepowej, pomimo stosowania wymiany/wlewów osocza.</p> <p>Leczenie ekulizumabem powinno zostać rozważone u pacjentów wymagających dotychczas 3-4 dializ miesięcznie. W celu oceny korzyści z leczenia, podawanie leku powinno być kontynuowane przez co najmniej 3-6 miesięcy. Rozpoznanie na podstawie biopsji nerek charakteru zmian patologicznych pozwala na określenie, czy zastosowanie ekulizumabu jest uzasadnione.</p> <p>Przed zakwalifikowaniem pacjenta do przeszczepu nerek, konieczne jest przeprowadzenie badań genetycznych oraz ocena występowania przeciwciał anti-CFH. W przypadku dawcy spokrewnionego, należy wykonać u niego podobne badania.</p> <p>U pacjentów po przeszczepie nerek w ramach leczenia profilaktycznego zalecane jest stosowanie ekulizumabu. U chorych po przeszczepie nerek, u których leczenie ekulizumabem rozpoczęto dopiero po wystąpieniu nawrotu choroby, często nie udaje się przywrócić pełnej funkcji nerek.</p> <p>Przeszczep wątroby lub jednoczesny przeszczep nerek i wątroby u pacjentów z ciężką postacią aHUS i mutacjami w genach układu dopełniacza syntetyzowanych w komórkach wątroby (CFH, CFB i C3) jest jedyną skuteczną opcją leczenia.</p>
<p style="text-align: center;">Campistol 2015 Campistol 2013 (Hiszpania)</p>	<p>Wytyczne kliniczne dotyczące diagnostyki i leczenia aHUS</p> <p><u>Leczenie farmakologiczne</u></p> <p>U pacjentów pediatrycznych w pierwszej kolejności powinien być stosowany ekulizumab. Leczenie za pomocą wlewów/wymiany osocza w tej populacji jest ograniczone/utrudnione z powodu problemów technicznych (cewnikowanie małych dzieci) oraz licznych działań niepożądanych występujących w trakcie leczenia tymi metodami.</p> <p>U pacjentów dorosłych rekomendowanym leczeniem I rzutu jest ekulizumab. W przypadku gdy nie jest możliwe szybkie rozpoczęcie terapii tym lekiem, należy rozpocząć intensywne leczenie osoczem. Wlewy osocza są również rekomendowane w przypadku braku jednoznacznej diagnozy aHUS, do czasu jej weryfikacji.</p> <p>Leczenie ekulizumabem nie jest zalecane jedynie u pacjentów, u których po zastosowaniu leczenia osoczem wystąpiła pełna odpowiedź hematologiczna oraz pełne przywrócenie funkcji nerek.</p> <p>Wszyscy pacjenci leczeni ekulizumabem powinni zostać wcześniej zaszczepieni przeciwko <i>Neisseria meningitidis</i>. W przypadku gdy leczenie ekulizumabem trzeba rozpocząć natychmiast (bez możliwości wykonania skutecznego szczepienia), należy wdrożyć profilaktyczne leczenie antybiotykami. U pacjentów pediatrycznych leczenie profilaktyczne przeciwko zakażeniom meningokokowym należy prowadzić przez cały okres podawania ekulizumabu.</p> <p>W przypadku wystąpienia odpowiedzi na leczenie ekulizumabem należy kontynuować leczenie tym preparatem. Aktualnie nie jest możliwe określenie optymalnego czasu trwania leczenia.</p> <p>Zaprzestanie leczenia lub zmniejszenie dawki ekulizumabu można rozważyć jedynie u pacjentów z grupy niskiego ryzyka.</p> <p>Gdy u pacjenta wystąpią kliniczne wskazania do zaprzestania leczenia ekulizumabem, należy przez min. 12 tygodni prowadzić dokładne monitorowanie w celu wykrycia ewentualnego nawrotu choroby. Gdy nawrót nastąpi należy wznowić leczenie: ekulizumabem lub za pomocą osocza.</p> <p>Jeżeli rozważane jest leczenie za pomocą osocza, w pierwszej kolejności należy ocenić możliwość zastosowania wymiany osocza połączonej z wlewami świeżo mrożonego osocza. Procedurę należy wykonywać codziennie do czasu uzyskania normalizacji poziomu płytek krwi, zatrzymania hemolizy i przywrócenia prawidłowej funkcji nerek. Następnie, przez 2 tyg. zabieg należy wykonywać 5 razy w tyg., a przez kolejne 2 tyg. 3 razy na tyg. Po tym czasie należy indywidualnie rozważyć kontynuację leczenia.</p> <p>Jeżeli występują takie konieczności, należy wdrożyć leczenie nadciśnienia oraz zaburzeń objętości płynów w organizmie. W przypadku wystąpienia anemii należy rozpocząć leczenie transfuzjami czerwonych krwinek lub erytropoetyną. Transfuzje płytek krwi powinny być wykonywane jedynie u pacjentów z ciężką postacią niedokrwistości (liczba płytek krwi <30 000/mm³), z ciężkimi krwotokami lub przed inwazyjnymi zabiegami. Transfuzje płytek krwi mogą pogorszyć objawy mikroangiopatii zakrzepowej.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Campistol 2015 Campistol 2013 (Hiszpania)</p>	<p><u>Przeszczepy</u></p> <p>U pacjentów z aHUS i krańcową niewydolnością nerek, w trakcie kwalifikacji do przeszczepu narządu należy wykonać dokładne badania poziomu występowania w osoczu czynników: C3, C4, FH, FI, FB oraz określić poziom ekspresji MCP na powierzchni krążących we krwi leukocytów. Należy również przeprowadzić pełną diagnostykę genetyczną w celu wykrycia mutacji w układzie dopełniacza. Na podstawie wyników powyższych badań przeprowadzana jest ostateczna indywidualna kwalifikacja pacjenta do transplantacji nerek.</p> <p>Ze względu na wysokie ryzyko odrzucenia przeszczepu i nawrotu choroby, nie jest zalecane wykonywanie przeszczepu od żywego dawcy.</p> <p>U pacjentów z aHUS po przeszczepie nerek leczenie ekulizumabem powinno odbywać się na takich samych zasadach, jak leczenie pacjentów którzy nie przeszli zabiegu transplantacji.</p>
<p>Salvadori 2013 (międzynarodowe)</p>	<p>Aktualizacja rekomendacji dotyczących diagnostyki i leczenia HUS</p> <p><u>Rekomendacje dotyczące leczenia wspomagającego u pacjentów z HUS</u></p> <p>Każdy pacjent z podejrzeniem HUS powinien zostać skierowany do wyspecjalizowanego ośrodka nefrologicznego, lub jeżeli jest to konieczne, oddział intensywnej terapii. Podawanie preparatów z płytkami krwi jest silnie przeciwwskazane. Można je zastosować tylko gdy występuje poważny krwotok lub planowana jest operacja. Podanie preparatów z płytkami krwi może pogorszyć objawy mikroangiopatii zakrzepowej.</p> <p><u>Rekomendacje dotyczące leczenia osoczem</u></p> <p>U wszystkich pacjentów z podejrzeniem aHUS w pierwszej kolejności powinna zostać wykonana plazmafereza i/lub wlew mrożonego osocza. Leczenie powinno zostać rozpoczęte tak szybko jak to możliwe.</p> <p><u>Rekomendacje dotyczące przeszczepu nerek u pacjentów z HUS</u></p> <p>Przeszczep nerek nie jest zalecany u pacjentów z mutacjami czynników H i I. Pacjenci z mutacją czynnik MCP, bez powiązanej mutacji w czynnikach H, I, B, C3 oraz bez przeciwciał przeciwko czynnikowi H, mają niskie ryzyko nawrotu choroby po przeszczepie. U pacjentów z mutacją czynnik B lub C3 ryzyko nawrotu choroby jest wysokie. U pacjentów z przeciwciałami przeciwko czynnikowi H należy przed transplantacją zastosować leczenie obniżające ich miano. Przeszczep nerek od żywego spokrewnionego dawcy jest mocno niezalecany. Profilaktyczna terapia za pomocą osocza jest zalecana w celu zapobiegnięcia nawrotowi choroby.</p> <p><u>Rekomendacje dotyczące jednoczesnego przeszczepu wątroby i nerek</u></p> <p>Jednoczesny przeszczep wątroby i nerek powinien być przeprowadzany u pacjentów z aHUS spowodowanym mutacjami w czynnikach CFH lub CFI. Leczenie osoczem przed oraz w trakcie zabiegu może poprawić skuteczność prowadzonego leczenia. Wszystkie przeszczepy u pacjentów z aHUS powinny być raportowane do międzynarodowych rejestrów.</p> <p><u>Rekomendacje dotyczące leczenia ekulizumabem</u></p> <p>Ekulizumab jest lekiem pierwszego wyboru w leczeniu aHUS. Powodzenie leczenia tym preparatem jest uzależnione od jak najszybszego rozpoczęcia terapii po zdiagnozowaniu aHUS. U pacjentów pediatrycznych, u których ze względów technicznych zastosowanie leczenia za pomocą osocza może być utrudnione, zalecane jest rozpoczęcie leczenia ekulizumabem przed potwierdzeniem diagnozy aHUS. Ekulizumab jest również lekiem pierwszego wyboru w przypadku nawrotu choroby po przeszczepie nerek. U pacjentów, u których zaprzestano leczenia ekulizumabem występowały przypadki poważnej mikroangiopatii zakrzepowej. W tej grupie pacjentów zalecane jest prowadzenie monitorowania przez min. 12 tyg. Przed przystąpieniem do leczenia wszyscy chorzy powinni zostać zaszczepieni przeciwko <i>Neisseria meningitidis</i>. W trakcie leczenia zalecane jest prowadzenie profilaktyki antybiotykowej.</p>
<p>Ariceta 2009 Johnson 2014 (Europa)</p>	<p>Wytyczne dotyczące wstępnej terapii u pacjentów z aHUS</p> <p>W związku z brakiem opublikowanych dowodów, rekomendacje zostały wydane na podstawie opinii ekspertów.</p> <p>Przedstawione wytyczne zostały oparte na obserwacji, iż u większości pacjentów z aHUS etiologia choroby jest związana z zaburzeniami regulacji układu dopełniacza.</p> <p>W ciągu 24 h od postawienia diagnozy aHUS należy przeprowadzić plazmaferezę. Przed przystąpieniem do procedury należy ustabilizować następujące parametry: nawodnienie, zaburzenia elektrolityczne, anemię i ciśnienie krwi. Należy wymienić 1,5 spodziewanej objętości osocza, co odpowiada ilości 60-75 ml/kg masy ciała.</p> <p>Przez pierwszych 5 dni plazmaferezy powinny być wykonywane codziennie.</p> <p>W ciągu następnych 2 tygodni zabieg powinien być wykonywany 5 razy na tydzień.</p> <p>W ciągu następnych 2 tygodni zabieg powinien być wykonywany 3 razy na tydzień.</p> <p>Objętość wymienianego osocza, częstość zabiegów oraz czas trwania leczenia został ustalony arbitralnie na podstawie doświadczeń autorów rekomendacji oraz rzadkich, publikowanych opisów przypadków¹.</p>

¹ W publikacji uwzględniono łącznie opisy 71 przypadków.

Leczenie za pomocą osocza zastosowano łącznie u 59 (83%) pacjentów. Wyłącznie plazmaferezę otrzymało 29 (41%) chorych, wyłącznie wlewy osocza otrzymało 10 (14%) chorych, obydwie metody leczenia zostały zastosowane u 20 (28%) chorych.

U 51 chorych dzieci zastosowano leczenie osoczem za pośrednictwem cewny ka założonego do żyły centralnej. U 16 (31%) pacjentów z tej grupy wystąpiły związane z cewnikowaniem komplikacje (17 epizodów: 8 infekcji, 4 zakrzepice/niedokrwienia, 2 krwotoki i 1 chylothorax). U 8 pacjentów rozwinęła się wrażliwość na składnik osocza co doprowadziło w 1 przypadku do przerwania leczenia. Mediana czasu do uzyskania remisji hematologicznej wynosiła 11,5 dnia. Remisja do 33 dnia leczenia: wystąpiła u 59 (83%) chorych, nie wystąpiła u 8 (11%) chorych natomiast dla 4 chorych nie otrzymano odpowiednich danych. U 12 (17%) pacjentów w 33 dniu leczenia konieczne było leczenie dializami. U 33 (46,4%) chorych po 33 dnia leczenia występowały zaburzenia w czynności nerek.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p style="text-align: center;">Zuber 2012 (międzynarodowe)</p>	<p>Wytyczne dotyczące zastosowania ekulizumabu w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego i glomerulopatii C3.</p> <p>Wytyczne wydane na podstawie 28 opisów przypadków oraz wyników od 38 pacjentów uczestniczących w prospektywnych badaniach klinicznych.</p> <p>Leczenie ekulizumabem należy rozważyć u każdego pacjenta z klinicznymi objawami aHUS. Zalecenie dotyczy pacjentów po i bez przeszczepu nerek, jak również pacjentów z niepełną kliniczną manifestacją aHUS.</p> <p>Rozpoczęcie terapii ekulizumabem nie powinno być wstrzymywane z powodu braku wyników diagnostyki układu dopełniacza. Należy jednak jak najszybciej przeprowadzić badania występowania przeciwciał anty-CFH i w przypadku pozytywnego wyniku należy zmienić leczenie na terapię osoczem i lekami immunosupresyjnymi.</p> <p>Indywidualna droga leczenia może zostać przygotowana i wdrożona po przeprowadzeniu diagnostyki genetycznej w celu wykrycia wad układu dopełniacza.</p> <p>W ciągu pierwszych 24 h od postawienia diagnozy aHUS należy wykonać diagnostykę w kierunku wykrycia szczepów <i>E.coli</i> produkujących toksynę Shiga i oceny poziomu enzymu ADAMTS13.</p> <p>W przypadku wystąpienia nietolerancji u pacjenta leczonego za pomocą osocza, należy rozważyć leczenie ekulizumabem.</p> <p>Ekulizumab można uznać za leczenie I rzutu aHUS.</p> <p>W przypadku gdy nie występuje odpowiedź na leczenie ekulizumabem, należy sprawdzić czy następuje blokada układu dopełniacza.</p> <p>Zaleca się szczepienie przeciwko sezonowym odmianom grypy.</p> <p>Leczenie profilaktyczne ekulizumabem powinno zostać wdrożone od razu po przeprowadzeniu przeszczepu nerek.</p> <p>W przypadku braku przeciwwskazań, wszyscy pacjenci z krańcową niewydolnością nerek spowodowaną aHUS powinni być kwalifikowani do przeszczepu nerek. Wcześniej należy wykonać dokładne badania genetyczne w celu oceny ryzyka nawrotu choroby.</p> <p>Nie jest zalecane wykonywanie przeszczepu od żywego spokrewnionego dawcy z powodu ryzyka występowania podobnych wad genetycznych.</p>
<p style="text-align: center;">Taylor 2010 (Wielka Brytania)</p>	<p>Wytyczne kliniczne leczenia atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego w Wielkiej Brytanii</p> <p>U wszystkich pacjentów z aHUS należy rozpocząć leczenie wlewami/wymianą osocza. (rekomendacji słaba, poziom dowodów niski)</p> <p>Leczenie tyko za pomocą przeszczepu nerek nie jest zalecane u pacjentów z mutacją CFH i CFI. U pacjentów z mutacją czynnika CD46, ale bez mutacji w czynnikach CFH, CFI, CFB i C3 lub z przeciwciałami przeciwko czynnikowi H, ryzyko nawrotu choroby po przeszczepie jest niskie. U pacjentów z mutacją w czynnikach C3 i CFB występuje wysokie ryzyko nawrotu choroby po przeszczepie nerek. U pacjentów z przeciwciałami przeciwko czynnikowi H należy przed przeszczepem obniżyć ich miano. Należy unikać przeszczepów od żywych spokrewnionych dawców. (rekomendacji silna, poziom dowodów umiarkowany).</p> <p>Przeprowadzenie przeszczepu wątroby lub jednoczesnego przeszczepu wątroby i nerki u pacjentów z aHUS i mutacjami w czynnikach CFH lub CFI powinno być ocenione w badaniu klinicznym. Zabieg taki na terenie Wielkiej Brytanii powinien być przeprowadzany wyłącznie w ośrodkach z odpowiednim doświadczeniem. (rekomendacji słaba, poziom dowodów niski).</p> <p><u>Siła rekomendacji wg. GRADE:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • silna – pożądaný efekt interwencji zdecydowanie i jednoznacznie przewyższa efekty negatywne lub na odwrót; • słaba – jeżeli na podstawie dostępnych dowodów nie można jednoznacznie ocenić stosunku ryzyka i korzyści, lub dostępne dowody są słabej jakości; <p><u>Poziom dowodów wg. GRADE:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wysoki – jest małe prawdopodobieństwo, iż wyniki przyszłych badań wpłyną na pewność oszacowań ocenianego efektu; • umiarkowany – jest prawdopodobne, iż wyniki przyszłych badań wpłyną na pewność oszacowań ocenianego efektu i mogą go zmienić; • niski – jest wysoce prawdopodobne, iż wyniki przyszłych badań wpłyną na pewność oszacowań ocenianego efektu i prawdopodobnie go zmienią • bardzo niski – ocena efektów jest niepewna;

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymało 3 odpowiedzi. Ze względu na zgłoszony konflikt interesów do niniejszego opracowania włączono 1 opinię, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Nie raportowano przypadków śmierci w trakcie trwania leczenia (do 33 dnia) jednak podano informację, iż jeden pacjent zmarł w 36 dniu w wyniku krwotoku w płucach.
Nawrót choroby nastąpił u 11 pacjentów z 59 u których wystąpiła wcześniej remisja hematologiczna.

Niżej przedstawione opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Marcin Tkaczyk Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Nefrologii Dziecięcej
Proszę wymienić technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	<p>„Obecnie w celu ratowania życia i zdrowia pacjentów z rozpoznaniem stosowane jest intensywne leczenie objawowe (nie usuwające przyczyny choroby), do którego rozpoczęcia wymagane jest rozpoznanie kliniczne: ATYPOWY ZESPÓŁ HEMOLITYCZNO MOCZNICOWY. Leczenie z wskazań życiowych rozpoczyna się równoległe z diagnostyką w kierunku przyczyn tej choroby. Diagnostyka trwa od kilku dni do kilku tygodni. Jako leczenie w początkowej fazie choroby stosuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wlewy świeżo-mrożonego osocza. Podawanie dożylnie świeżo mrożonego osocza, zawierającego inhibitory układu dopełniacza początkowo codziennie przez kilka dni, potem w wydłużających się interwałach czasowych do maksymalnego odstępu 2-4 tygodni. Leczenie związane jest z możliwością powikłań po preparatach krwiopochodnych, w tym z przeniesieniem zakażeń i immunizacją. Szczególnie w przypadku leczenia wieloletniego. Narażenie na immunizację utrudnia kwalifikację do przeszczepu nerki. Szersze omówienie tych powikłań znajduje się w odnośnych podręcznikach z nefrologii i transfuzjologii; • Plazmaferezy lecznicze z wykorzystaniem świeżo mrożonego osocza. Plazmafereza lecznicza jest obciążającym zabiegiem w krążeniu pozaustrojowym mającym na celu szybką wymianę osocza pacjenta z dostarczeniem świeżo-mrożonego osocza od kilku dawców. Do wykonania zabiegu konieczne jest założenie centralnego dostępu dożylnego, co związane może być z oddzielnymi powikłaniami. Powikłania podawania preparatów krwiopochodnych także w tym leczeniu występują. <p>Stan chorego stabilizuje się w okresie przewlekłym za pomocą powtarzalnych wlewów osocza (co 2-4 tygodni). Jeśli chory otrzymuje przeszczepienie nerki w wyniku aHUS to trzeba mu dodatkowo przeszczepić wątrobę, co zapewni syntezę właściwych inhibitorów kaskady dopełniacza.”</p>
Proszę podać technologię medyczną, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona, całkowicie lub częściowo, przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją we wnioskowanym wskazaniu	<p>„Podawanie ekulizumabu może zastąpić stosowanie cyklicznych wlewów świeżo-mrożonego osocza oraz powtarzalne plazmaferezy. Pozwala też nie przeszczepiać wątroby w przypadku kiedy chory ma przeszczepioną nerkę z powodu aHUS.”</p>
Proszę określić najtańszą technologię stosowaną w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	<p>„Obecnie najtańszą technologią w leczeniu aHUS jest powtarzanie wlewów osocza. Nie jest ona jednak porównywalną pod względem patofizjologicznym metodą hamowania kaskady dopełniacza (uzupełnia naturalne inhibitory kaskady dopełniacza od innych dawców). Do kosztów tego leczenia należy doliczyć także leczenie powikłań. Mechanizm działania ekulizumabu zapewnia skuteczność w szerszym zakresie defektów powodujących aHUS oraz niższą liczbę poznanych powikłań.”</p>
Proszę podać technologię uważaną za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	<p>„Obecnie z wyboru stosuje się powtarzalne wlewy osocza (na stałe) i plazmaferezy lecznicze (okresowo i w wybranych przypadkach). Stabilizują one stan pacjentów, narażając ich na szereg powikłań tych inwazyjnych procedur (omówione wcześniej). Wymiana osocza zachodząca podczas tych zabiegów powoduje uzupełnienie choremu naturalnych inhibitorów kaskady dopełniacza (np. cz H), które mają zahamować proces uszkodzenia śródbłonek naczyń. Leczenie ekulizumabem jest umieszczone w aktualnie obowiązujących standardach, ale nie stosuje się go obecnie w Polsce.”</p>
Proszę określić technologię rekomendowaną w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce, we wnioskowanym wskazaniu	<p>„Lekarze pediatrzy w Polsce posługują się wytycznymi międzynarodowymi w leczeniu aHUS. Wytyczne te zalecają ekulizumab jako lek pierwszego rzutu w leczeniu tej choroby nawet bez ustalonego definitywnie podłoża genetycznego. Pozostałe metody: wlewy osocza i plazmaferezy lecznicze, zalecane są przy braku dostępności do ekulizumabu. Leczenie ma rozpocząć się w ciągu 24-48 godzin od postawienia rozpoznania, co stanowi prewencję wystąpienia przewlekłej choroby nerek w zaawansowanych stadiach 4-5.”</p>

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Marcin Tkaczyk Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Nefrologii Dziecięcej
<p>Proszę podać jakie dokładnie świadczenia, w tym leki/procedury (rodzaj, liczba, częstość stosowania) wchodzą w skład aktualnie stosowanego leczenia objawowego u pacjentów z przedmiotowym wskazaniem</p>	<p>„Plazmaferza lecznicza – 3-15 zabiegów, zależnie od stanu pacjenta w ostrym okresie choroby. Potem w zależności od zaostrzeń w dalszym okresie;</p> <p>Przetoczenie osocza ludzkiego świeżo mrożonego. Przetoczenia codziennie 20 ml/kg/mc wlew. Codziennie w ostrym okresie choroby. Potem 2-3 wlewy tygodniowo, systematycznie poszerzając odstępy między wlewami do 2-4 tygodni. Leczenie na całe życie;</p> <p>Założenie dostępu centralnego – do plazmaferez i dializ;</p> <p>Założenie dostępu obwodowego – do wlewów;</p> <p>Założenie cewnika do pęcherza moczowego – monitorowanie diurezy;</p> <p>Hemodializa intensywna – w razie wystąpienia niewydolności nerek. Zwykle w ostrym okresie 5-10 zabiegów;</p> <p>Żywnienie parenteralne – w zależności od stanu pacjenta;</p> <p>Żywnienie enteralne – w zależności od stanu pacjenta;</p> <p>Leczenie nadciśnienia – wlewy dożylnie i leki doustne wg zapotrzebowania;</p> <p>Transplantacja nerek (część chorych może mieć progresję do PCHN G5);</p> <p>Transplantacja wątroby (chorzy po przeszczepieniu nerki powinni mieć także przeszczepioną wątrobę, w celu zapewnienia syntezy inhibitorów kaskady dopełniacza);”</p>
<p>Proszę określić ewentualne różnice w dodatkowych lekach/procedurach (rodzaj, liczba, częstość stosowania) otrzymywanych przez pacjenta z wnioskowanym wskazaniem leczonego produktem leczniczym Soliris, a pacjentem, który nie otrzymuje tego produktu</p>	<p>„Lek Soliris zastępuje zabiegi plazmaferazy leczniczej oraz wlewy osocza oraz ew transplantację wątroby. Nie ma konieczności zakładania centralnego dostępu dożylnego”</p>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Aktualnie w Polsce ze środków publicznych finansowane są m.in.: następujące świadczenia, stosowane w leczeniu pacjentów z aHUS:

- wymiany/wlewy osocza w trybie hospitalizacji,
- dializy (hemodializy i dializy otrzewnowe) w warunkach domowych lub ambulatorium,
- przeszczepy nerek w trybie hospitalizacji

Zasady finansowania tych świadczeń są regulowane zgodnie z treścią zarządzeń Prezesa NFZ nr: 71/2016/DSOZ i 73/2016/DSOZ.

Informacje o ilości sfinansowanych świadczeń przedstawiono w rozdz. 3.3 niniejszej AWA.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca w analizach załączonych do przedmiotowego wniosku refundacyjnego przyjął założenie, iż „Leczenie aHUS ograniczało się do tej pory do leczenia wspomagającego, w tym: wymiany/wlewu osocza, przewlekłej dializy lub przeszczepu nerki.” Dodatkowo w otrzymanych przez Agencję uzupełnieniach wnioskodawca wskazał, iż „Zwracamy uwagę, że (...) postępowanie terapeutyczne w przypadku aHUS zostało ograniczone do leczenia wspomagającego, w tym wlewu/wymiany osocza, przewlekłego dializowania lub przeszczepu nerki. (...) 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)”. Szczegółowe informacje przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
wymiana osocza/ wlew osocza	Wnioskodawca w AKL nie przedstawił uzasadnienia dla uwzględnienia poszczególnych komparatorów, natomiast opisał argumenty uzasadniające, czemu jego zdaniem, poszczególne technologie medyczne komparatorami być nie powinny. Szczegółowe informacje znajdują się w rozdz. 2.6.2 AKL wnioskodawcy.	Uwzględnione przez wnioskodawcę technologie alternatywne mają charakter objawowy i wspomagający. W materiałach wnioskodawcy wskazano na brak wysokiej jakości dowodów potwierdzających skuteczność powyższych świadczeń, przy jednoczesnym występowaniu słabej jakości dowodów wskazujących na ryzyko ich stosowania w populacji docelowej.
dializa		
przeszczep nerki		

Uwzględnione przez wnioskodawcę technologie alternatywne są zgodne z zaleceniami przedstawionymi w rekomendacjach klinicznych odnalezionych i opisanych w trakcie prac nad przedmiotowym wnioskiem refundacyjnym. W rekomendacjach wydanych przed rejestracją leku Soliris we wnioskowanym wskazaniu, powyższe świadczenia były jedynymi metodami leczenia wymienianymi w publikacjach, natomiast w dokumentach wydanych po rejestracji, zalecanym leczeniem I linii jest wnioskowana technologia lekowa. Zastosowanie świadczeń alternatywnych znajduje uzasadnienie w przypadku braku możliwości zastosowania ekulizumabu, lub gdy u pacjenta leczonego ekulizumabem wystąpi stan kliniczny wymagający leczenia objawowego.

Uwzględnione przez wnioskodawcę technologie alternatywne są również zgodne z informacjami przedstawionymi przez eksperta klinicznego, w opinii przekazanej Agencji w toku prac nad niniejszą AWA. Opisane świadczenia stanowią aktualnie realizowaną w Polsce praktykę kliniczną leczenia pacjentów z aHUS.

Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

3.7. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.7.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej (AKL) wnioskodawcy była ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa ekulizumabu (Soliris) w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (ang. *atypical hemolytic uraemic syndrome*, aHUS) w porównaniu z istniejącą praktyką kliniczną, stanowiącą niespecyficzne leczenie wspomagające, zwykle składające się z:

- wlewu i/lub wymiany osocza;
- dializy - u pacjentów z niewydolnością nerek;
- przeszczepu nerki lub nerki/wątroby - u pacjentów z niewydolnością nerek.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	dzieci i dorośli z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym (aHUS)	badania dotyczące pacjentów z typowym lub nabytym zespołem hemolityczno-mocznicowym lub bez atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego	Uwzględnione w projekcie przedmiotowego programu lekowego kryteria włączenia/wyłączenia pozwalają na jednoznaczny identyfikację pacjentów z aHUS. W związku z powyższym, uwzględnione w badaniach populacje są zgodne z populacją programu lekowego.
Interwencja	ekulizumab (Soliris) podawany nie krócej niż 26 tygodni.	badania, w których porównywano różne dawki tego samego leku;	brak
Komparatory	wlew i/lub wymiana osocza; u pacjentów z niewydolnością nerek: <ul style="list-style-type: none"> • dializy; • przeszczep nerki lub przeszczep łączony nerki i wątroby 	nie przedstawiono	brak
Punkty końcowe	przeżycie całkowite; odpowiedź na leczenie; uniknięcie dializy; uniknięcie wlewu i/lub wymiany osocza; utrzymanie lub poprawa funkcji nerek; jakość życia; bezpieczeństwo;	badania dotyczące mechanizmów choroby lub leczenia;	brak

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	Badania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"> • randomizowane kontrolowane badania kliniczne; • prospektywne badania z grupą kontrolną; • retrospektywne badania z grupą kontrolną; • prospektywne badania niekontrolowane; • retrospektywne badania niekontrolowane Badania wtórne: <ul style="list-style-type: none"> • przeglądy systematyczne w których przeszukano co najmniej 2 bazy danych, a analizę informacji przeprowadziło min. 2 autorów; 	publikacje przeglądowe i przeglądy niesystematyczne; badania opisowe (w tym serie przypadków lub opisy przypadków);	Dostępne dowody oceniające skuteczność kliniczną uwzględnionych w AKL technologii alternatywnych można odnaleźć w publikacjach niekwalifikujących się do przeglądu systematycznego wnioskodawcy: opisów przypadków, serii przypadków, danych z rejestrów.
Inne kryteria	język: angielski, polski, niemiecki lub francuski; w przypadku braku publikacji pełnotekstowych włączano abstrakty.	nie przedstawiono	brak

3.7.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych dokonano przeszukania m.in. w: PubMed, EmBase i Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 17 września 2015 r. W celu odnalezienia niezależnych raportów oceny technologii medycznych przeszukano bazę danych *Center for Reviews and Dissemination* (CRD). Dodatkowo, w celu odnalezienia opracowań wtórnych przeszukano strony internetowe agencji zrzeszonych w *The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health* (INAHTA). Wnioskodawca nie przedstawił daty wyszukiwania w zasobach CRD i INAHTA.

Na etapie wyszukiwania badań pierwotnych w strategii zaimplementowanej w bazach informacji medycznych zastosowano hasła odnoszące się do: populacji docelowej (*Atypical Hemolytic Uremic Syndrome, Nonenteropathic HUS, Non-Shiga-Like Toxin-Associated HUS, Non-Stx-Hus*) oraz badanej interwencji (eculizumab, Soliris). Na etapie konstruowania strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń względem komparatorów, ocenianych efektów zdrowotnych, daty oraz języka publikacji. Kwalifikacja badań do analizy odbywała się na podstawie predefiniowanych przez Wnioskodawcę kryteriów selekcji na etapie analizy abstraktów oraz pełnych tekstów odnalezionych publikacji. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

W celu weryfikacji AKL Wnioskodawcy, dnia 17.08.2016 r. przeprowadzono kontrolne wyszukiwanie w bazach danych MEDLINE (via PubMed), EmBase (za pośrednictwem platformy OVID) oraz The Cochrane Library. Strategię przeprowadzono z wykorzystaniem zaimplementowanych w bazach danych słowników oraz z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do ocenianej interwencji (eculizumab, Soliris) oraz populacji (m.in.: *Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome, Non-Shiga Hemolytic-Uremic Syndrome, Nonenteropathic Hemolytic-Uremic Syndrome*).

W wyniku własnych wyszukiwań, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli publikacje pełno-tekstowe dla badań C10-003 (*Greenbaum 2016*) oraz C10-004 (*Fakhouri 2016*). Zostały one opublikowane po dacie złożenia przedmiotowego wniosku refundacyjnego.

3.7.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W wyniku przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu systematycznego, do analizy włączono: 4 pierwotne prospektywne jednoramienne badania bez grupy kontrolnej (C08-002, C08-003, C10-003 i C10-004) oraz 1 obserwacyjne badanie retrospektywne (C09-001).

Wszystkie włączone badania dotyczyły wnioskowanej technologii lekowej. Nie odnaleziono publikacji spełniających przyjęte kryteria kwalifikacji do przeglądu systematycznego dla uwzględnionych w AKL wnioskodawcy komparatorów.

3.7.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 11. Charakterystyka badań

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
C08-002 <i>Legendre 2013</i> <i>(Greenbaum 2012, Gaber 2013, Licht 2015)</i> <u>Źródło finansowania:</u> Alexion Pharmaceuticals	<ul style="list-style-type: none"> - badanie wieloośrodkowe: 27 ośrodków w Ameryce Północnej i Europie; - jednoramienne, otwarte; - brak randomizacji (badanie jednoramienne); - brak zaślepienia (badanie jednoramienne); - badanie przesiewowe max 3 dni, leczenie 26 tyg., z możliwością przedłużenia leczenia; - czas trwania obserwacji w przypadku zaprzestania leczenia ekulizumabem: 8 tyg.; - zastosowana interwencja: ekulizumab w dawce 600 mg, 900 mg lub 1200 mg podawany w infuzji dożylniej zgodnie z następującym schematem: <ul style="list-style-type: none"> • Indukcja: 900 mg ekulizumabu podawane w infuzji dożylniej (IV) trwającej ok. 35 minut raz w tygodniu (tydzień 1-4); • Leczenie podtrzymujące: 1200 mg ekulizumabu podawane w infuzji dożylniej (IV) trwającej ok. 35 minut raz na 2 tygodnie (tydzień 5 i kolejne). • Pacjenci którzy w trakcie terapii ekulizumabem otrzymali wlew/wymianę osocza otrzymywali dodatkową dawkę 600 mg leku. 	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Mężczyźni/kobiety; wiek \geq 12 roku życia; - Masa ciała \geq 40kg; - Kliniczna diagnoza aHUS (nowo zdiagnozowane przypadki, pacjenci chorujący od jakiegoś czasu, pacjenci po transplantacji); - LDH powyżej górnej granicy normy (GGN); - PE/PI: co najmniej 4 sesje w tygodniu poprzedzającym włączenie do badania przesiewowego; - Liczba płytek krwi $<150 \times 10^9/L$ oraz co najmniej 25% niższa niż średnia z 3 pomiarów liczby płytek krwi przeprowadzonych przed ostatnim epizodem TMA; - Stężenie kreatyniny w osoczu powyżej GGN (włączani pacjenci dializowani z powodu ostrej niewydolności nerek; niewłączani pacjenci z PChN (przewlekła choroba nerek) wymagający stałego dializowania); - Pacjenci zarówno ze zidentyfikowaną mutacją w genach kodujących białka związane z regulacją aktywacji dopełniacza, jak i bez niej. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Niedobór ADAMTS13 mający charakter nabyty lub wrodzony (aktywność ADAMTS13 poniżej 5%); - Nowotwór złośliwy w wywiadzie (w przebiegu 5 lat poprzedzających włączenie do badania przesiewowego); - Typowa postać HUS (obecność toksyny shiga (STEC)); - Zakażenie wirusem HIV; - HUS polekowy; - HUS związany z przeszczepem szpiku kostnego; - Potwierdzona posocznica (dodatni wynik posiewu krwi w ciągu 7 dni od badań przesiewowych i brak podjęcia antybiotykoterapii); - Aktywne, nieleczone zakażenie bakteryjne, które dyskredytuje diagnozę HUS; - Ciąża lub laktacja - Zakażenie meningokokami; - Rozpoznanie tocznia rumieniowatego układuowego (SLE); - Leczenie ekulizumabem przed włączeniem do badania; - Immunoglobuliny podawane dożylnie w ciągu 8 tygodni lub rytuksymab podawany w ciągu 12 tygodni poprzedzających włączenie do badania przesiewowego; 	<u>Pierwszorządowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Zmiana liczby płytek krwi względem wartości początkowej; - Normalizacja liczby płytek krwi; <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> - Brak zdarzeń zakrzepowej mikroangiopatii (definiowany 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); - Częstość (rate) interwencji w przypadku wystąpienia zakrzepowej mikroangiopatii (zdefiniowana jako liczba wymian/wlewów osocza (PE/PI) oraz dializ na pacjentodzień); - Poprawa jakości życia; - Poprawa lub zachowanie czynności nerek; - Całkowita odpowiedź na leczenie m kroangiopatii zakrzepowej; - Profil bezpieczeństwa.

		<p>- Leczenie innymi lekami immunosupresyjnymi; - Przyjmowanie leków pobudzających powstawanie erytrocytów, chyba że pacjent ma ustabilizowaną dawkę od co najmniej 4 tygodni poprzedzających badanie przesiewowe.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> n=17</p>	
<p>C08-003 <i>Legendre 2013</i> <i>(Delmas 2013, Licht 2015)</i> <u>Źródło finansowania:</u> Alexion Pharmaceuticals</p>	<p>- badanie wieloośrodkowe: 27 ośrodków w Ameryce Północnej i Europie; - jednoramienne, otwarte; - brak randomizacji (badanie jednoramienne); - brak zaślepienia (badanie jednoramienne); - badanie przesiewowe max 3 dni, leczenie 26 tyg., z możliwością przedłużenia leczenia; - czas trwania obserwacji w przypadku zaprzestania leczenia ekulizumabem: 8 tyg.; - zastosowana interwencja: ekulizumab w dawce 600 mg, 900 mg lub 1200 mg podawany w infuzji dożylniej zgodnie z następującym schematem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Indukcja: 900 mg ekulizumabu podawane w infuzji dożylniej (IV) trwającej ok. 35 minut raz w tygodniu (tydzień 1-4); • Leczenie podtrzymujące: 1200 mg ekulizumabu podawane w infuzji dożylniej (IV) trwającej ok. 35 minut raz na 2 tygodnie (tydzień 5 i kolejne). • Pacjenci którzy w trakcie terapii ekulizumabem otrzymali wlew/wymianę osocza otrzymywali dodatkową dawkę 600 mg leku. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Mężczyźni/kobiety; wiek \geq 12 roku życia; - Masa ciała \geq 40kg; - Kliniczna diagnoza aHUS (nowo zdiagnozowane przypadki, pacjenci chorujący od jakiegoś czasu, pacjenci po transplantacji); - LDH powyżej GGN; - Co najmniej 1 sesja PE/PI na 2 tygodnie, ale równocześnie nie więcej niż 3 sesje PE/PI na tydzień w trakcie 8 tygodni poprzedzających pierwsze podanie ekulizumabu; - Brak spadku płytek krwi o więcej niż 25% w trakcie 8 tygodni poprzedzających pierwsze podanie ekulizumabu; - Stężenie kreatyniny w osoczu powyżej GGN (włączani pacjenci dializowani z powodu ostrej niewydolności nerek); - Pacjenci zarówno ze zidentyfikowaną mutacją w genach kodujących białka związane z regulacją aktywacji dopełniacza, jak i bez niej. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Niedobór ADAMTS13 mający charakter nabyty lub wrodzony (aktywność ADAMTS13 poniżej 5%); - Nowotwór złośliwy w wywiadzie (w przebiegu 5 lat poprzedzających włączenie do badania przesiewowego); - Typowa postać HUS (obecność toksyny shiga (STEC)); - Zakażenie wirusem HIV; - HUS polekowy; - HUS związany z przeszczepem szpiku kostnego; - Potwierdzona posocznica (dodatni wynik posiewu krwi w ciągu 7 dni od badań przesiewowych i brak podjęcia antybiotykoterapii); - Aktywne, nieleczone zakażenie bakteryjne, które dyskredytuje diagnozę HUS; - Ciąża lub laktacja; - Zakażenie meningokokami; - Rozpoznanie tocznia rumieniowatego układowego (SLE); - Leczenie ekulizumabem przed włączeniem do badania; - Immunoglobuliny podawane dożylnie w ciągu 8 tygodni lub rytuksymab podawany w ciągu 12 tygodni poprzedzających włączenie do badania przesiewowego; - Leczenie innymi lekami immunosupresyjnymi; 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> Brak zdarzeń mikroangiopatii zakrzepowej (TMA) (pierwszorzędowy punkt końcowy); Normalizacja liczby płytek krwi;</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Częstość (rate) interwencji w przypadku wystąpienia zakrzepowej mikroangiopatii (zdefiniowana jako liczba wymian/wlewów osocza (PE/PI) oraz dializ na pacjentodzień); - Zmniejszenie aktywności końcowej fazy dopełniacza oceniane na podstawie zmiany liczby płytek krwi względem wartości początkowej; - Jakość życia; - Czynność nerek; - Całkowita odpowiedź na leczenie m kroangiopatii zakrzepowej (wymagana przez organy regulacyjne); - Profil bezpieczeństwa.

		<ul style="list-style-type: none"> - Przyjmowanie leków pobudzających powstawanie erytrocytów, chyba że pacjent ma ustabilizowaną dawkę od co najmniej 4 tygodni poprzedzających badanie przesiewowe. <p><u>Liczba pacjentów</u> n = 20</p>	
<p>C10-003 Greenbaum 2016 (Greenbaum 2013, Greenbaum 2014, Cataland 2014, Vande-Walle 2014) <u>Źródło finansowania:</u> Alexion Pharmaceuticals</p>	<ul style="list-style-type: none"> - badanie wielośrodkowe: USA, Kanada, Australia, Europa; - jednoramienne, otwarte; - brak randomizacji (badanie jednoramienne); - brak zaślepienia (badanie jednoramienne); - badanie przesiewowe max 7 dni, leczenie 26 tyg., z możliwością przedłużenia leczenia o 2 lata; - czas trwania obserwacji w przypadku zaprzestania leczenia ekulizumabem: 1 rok (badania co 3 miesiące); - zastosowana interwencja: ekulizumab w dawce zgodnej z schematem dawkowania u dzieci i młodzieży przedstawionym w ChPL (rozdz. 3.1.1.1) 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Populacja pediatryczna z aHUS; - Wiek od 1 miesiąca do 18 roku życia; masa ciała ≥ 5 kg; - Liczba płytek krwi poniżej dolnej granicy normy (DGN) podczas badania przesiewowego i w momencie rozpoczęcia leczenia ekulizumabem (baseline); - Objawy świadczące o występowaniu hemolizy (LDH ≥ 1.5 razy powyżej GGN i hemoglobina poniżej DGN) na początku aktualnego zdarzenia aHUS; - Stężenie kreatyniny w osoczu ≥ 97 percentyla dla wieku; - Szczepienie przeciwko <i>N. meningitides</i>, meningokokom oraz zakażeniem wywołanym przez <i>Haemophilus influenzae</i> co najmniej 14 dni przed włączeniem do badania lub przyjmowanie profilaktycznie antybiotyków; - Pacjenci zarówno ze zidentyfikowaną mutacją w genach kodujących białka związane z regulacją aktywacji dopełniacza, jak i bez niej. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Aktywność ADAMTS13 poniżej 5%; - Obecność toksyny shiga (STEC); - Sesje PE/PI prowadzone dłużej niż 5 tygodni przed włączeniem do badania. <p><u>Liczba pacjentów</u> n = 22</p>	<p><u>Pierwszorządowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Całkowita odpowiedź na leczenie m kroangiopatii zakrzepowej; <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Całkowita odpowiedź hematologiczna (liczba płytek krwi i poziom LDH) utrzymująca się w trakcie 2 kolejnych pomiarów wykonanych w co najmniej 4-tygodniowym odstępie czasu; - Odsetek chorych z poprawą czynności nerek (o co najmniej 1 stadium); - Odsetek chorych, czas do uzyskania odpowiedzi oraz czas trwania odpowiedzi dla każdego z hematologicznych parametrów (LDH, liczba płytek krwi), jak również parametrów dotyczących czynności nerek (stężenie kreatyniny); - Brak zdarzeń leczenia z zastosowaniem osocza (PE/PI); - Brak nowych przypadków dializ; - Bezpieczeństwo i tolerancja leczenia.
<p>C10-004 Fakhouri 2016 (Cataland 2014, Fakhouri 2014, Cofield 2015, Legendre 2015) <u>Źródło finansowania:</u> Alexion Pharmaceuticals</p>	<ul style="list-style-type: none"> - badanie wielośrodkowe: 23 ośrodki w Ameryce Północnej i Europie; - jednoramienne, otwarte; - brak randomizacji (badanie jednoramienne); - brak zaślepienia (badanie jednoramienne); - badanie przesiewowe max 7 dni, leczenie 26 tyg., z możliwością przedłużenia leczenia o 2 lata; - czas trwania obserwacji w przypadku zaprzestania leczenia ekulizumabem: 1 rok (badania co 3 miesiące); - zastosowana interwencja: ekulizumab: 900 mg IV raz w tygodniu (tydzień 1-4); następnie 1200 mg IV raz na 2 tygodnie (tydzień 5 i kolejne). 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Dorośli pacjenci (powyżej 18 roku życia) z aHUS; - Liczba płytek krwi poniżej DGN podczas badania przesiewowego i w momencie rozpoczęcia leczenia ekulizumabem (baseline); - Objawy świadczące o występowaniu hemolizy (LDH ≥ 1.5 razy powyżej GGN i hemoglobina poniżej DGN) na początku aktualnego zdarzenia aHUS; - Stężenie kreatyniny w osoczu ≥ 97 percentyla dla wieku; - Szczepienie przeciwko <i>N. meningitides</i>, meningokokom oraz zakażeniem wywołanym przez <i>Haemophilus influenzae</i> co najmniej 14 dni przed włączeniem do badania lub przyjmowanie zapobiegawczo antybiotyków; - Pacjenci zarówno ze zidentyfikowaną mutacją w genach kodujących białka związane z regulacją aktywacji dopełniacza, jak i bez niej. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Aktywność ADAMTS13 poniżej 5%; - Obecność toksyny shiga (STEC); - PE/PI > 5 tygodni przed włączeniem do badania. <p><u>Liczba pacjentów</u></p>	<p><u>Pierwszorządowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Całkowita odpowiedź na leczenie m kroangiopatii zakrzepowej z zachowaniem czynności nerek <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Całkowita odpowiedź hematologiczna (liczba płytek krwi i poziom LDH) utrzymująca się w trakcie 2 kolejnych pomiarów wykonanych w co najmniej 4-tygodniowym odstępie czasu; - Czas trwania całkowitej odpowiedzi na leczenie mikroangiopatii zakrzepowej (TMA); - Czas do uzyskania całkowitej odpowiedzi TMA; - Odsetek chorych z poprawą czynności nerek (o co najmniej 1 stadium); - Brak zdarzeń leczenia z zastosowaniem osocza (PE/PI);

		n = 41	<ul style="list-style-type: none"> - Brak nowych przypadków dializ - Zmiana jakości życia (Ocena czynnościowa leczenia choroby przewlekłej (FACIT- F)); - Bezpieczeństwo i tolerancja leczenia.
<p>C09-001 <i>CHMP Assessment report 2011</i> <u>Źródło finansowania:</u> Alexion Pharmaceuticals</p>	Retrospektywne badanie obserwacyjne na podstawie dokumentacji pacjentów.	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Mężczyźni lub kobiety bez względu na wiek, u których zdiagnozowano aHUS - Pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ekulizumabu we wskazaniu leczenia aHUS między 2007 r. a grudniem 2009 r. poza badaniami klinicznymi sponsorowanymi przez Alexion <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacjenci, którzy brali lub jednocześnie biorą udział w kontrolowanych badaniach klinicznych ekulizumabu. <p><u>Liczba pacjentów</u> n = 30</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Zmiana liczby płytek krwi względem wartości początkowej i normalizacja liczby płytek krwi; - Zmiana częstości interwencji w przypadku m kroangiopatii zakrzepowej (przed leczeniem ekulizumabem i w czasie leczenia); - Brak zdarzeń zakrzepowej mikroangiopatii. <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Zmiana poziomu hemoglobiny; - Zmiana poziomu LDH; - Funkcje nerek.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziałach 4.2.1 oraz 11.3 AKL wnioskodawcy.

3.7.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

„Brak randomizowanych i kontrolowanych badań klinicznych, co jest jednak przewidywalne w przypadku chorób rzadkich. Ze względu na ciężki, zagrażający życiu charakter choroby oraz udowodnioną skuteczność ekulizumabu raportowaną w kilku opublikowanych opisach przypadków, nie jest możliwe przeprowadzenie badań z randomizacją, w których pacjenci w stanie krytycznym nie byłoby leczeni ekulizumabem. W związku z tym badania prospektywne mają charakter badań otwartych, nierandomizowanych.”

„Niektóre dane są dostępne tylko w formie abstraktów konferencyjnych.”

„W celu uzyskania szerszych i bardziej złożonych danych wykorzystano nieopublikowane dane dostarczone przez producenta ekulizumabu.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Krytyczną ocenę jakości badań w AKL wnioskodawcy przeprowadzono na podstawie wytycznych CRD z 2008 r. Została ona przedstawiona w rozdziale 4.2.2. AKL wnioskodawcy w postaci tabelarycznej. Ze względu na ich charakterystykę (badania jednoramienne) nie było możliwe zastosowanie skali Jadada i NOS. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, ocena badań jednoramiennych powinna być wykonana zgodnie z skalą NICE.

We wszystkich włączonych do AKL wnioskodawcy badaniach klinicznych raportowano przerwanie leczenia ekulizumabem przez uczestniczących w nich pacjentów:

- w badaniu C08-002 (n=17) leczenie przerwało 6 osób: 2 w trakcie 26 tyg. fazy głównej, 2 nie zostało zakwalifikowanych do fazy *follow-up*, 2 w trakcie fazy *follow-up*;
- w badaniu C08-003 (n=20) leczenie przerwały 2 osoby: po zakończeniu 26 tyg. fazy głównej, 1 w trakcie okresu *follow-up*;
- w badaniu C09-001 (n=30) leczenie przerwało 13 pacjentów: 5 z powodu braku poprawy funkcji nerek, 4 po uzyskaniu normalizacji funkcji nerek i/lub układu krwiotwórczego, 2 z powodu zgonu, 1 z powodu ciężkich powikłań TMA i 1 z przyczyn administracyjnych;
- w badaniu C10-003 (n=22) leczenie przerwało 5 pacjentów: 3 w trakcie 26 tyg. fazy głównej, 2 w trakcie fazy *follow-up*;
- w badaniu C10-004 (n=41) leczenie przerwało 11 pacjentów: 3 w trakcie 26 tyg. fazy głównej, 8 nie kontynuowało leczenia w fazie *follow-up* lub było leczonych komercyjnie dostępnym ekulizumabem.

Uczestnicy badań prospektywnych przerywali leczenie m.in. z powodu: zdarzeń niepożądanych, nieskuteczności leczenia oraz braku kwalifikacji pacjentów przez badaczy do dalszej fazy badań. Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdz. 4.2.3 AKL wnioskodawcy.

Populacje pacjentów biorących udział we włączonych do AKL wnioskodawcy prospektywnych badaniach klinicznych są zgodne z kryteriami kwalifikacji do przedmiotowego programu lekowego.

W uwzględnionych w AKL wnioskodawcy badaniach klinicznych nie określono istotnych klinicznie punktów końcowych. Zdaniem analityków Agencji do tej kategorii można zaliczyć następujące punkty końcowe:

- liczba pacjentów bez zdarzeń mikroangiopatii zakrzepowej;
- liczba pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie mikroangiopatii zakrzepowej;
- zmiana jakości życia względem wartości początkowej.

W badaniach tych nie oceniano wpływu ekulizumabu na przeżycie całkowite.

W włączonych do AKL wnioskodawcy badaniach uczestniczyło niewielu pacjentów w wieku < 12 lat, w związku z czym wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania ekulizumabu w tej grupie chorych jest ograniczone.

Jakość dowodów skuteczność i bezpieczeństwa stosowania ekulizumabu jest ograniczona ze względu na brak randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych. Nie ma badań porównujących wnioskowany produkt leczniczy z BSC. Dostępne badania zostały przeprowadzone na niewielkich grupach pacjentów, przez co nie było możliwe określenie subpopulacji odnoszących największe korzyści z leczenia (m.in. w zależności od występujących mutacji genetycznych). Należy jednak zwrócić uwagę, iż liczebność badań można uzasadnić ultra-rzadkim charakterem jednostki chorobowej.

W złożonym wraz z przedmiotowym wnioskiem refundacyjnym programie lekowym wskazuje się, iż leczenie ekulizumabem powinno być prowadzone przez całe życie pacjenta (przerwanie leczenia jest wskazane jedynie ze względów klinicznych). Jednak dostępne dowody naukowe nie pozwalają na wnioskowanie o długookresowej skuteczności i bezpieczeństwie tego leczenia u pacjentów z aHUS..

Brakuje aktualnie informacji o wpływie zmiany dawkowania leku na jego skuteczność kliniczną.

3.7.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ze względu na opublikowane i włączone do AKL wnioskodawcy badania kliniczne (niekontrolowane badania jednoramienne ze zróżnicowaną populacją wejściową) nie było możliwe przeprowadzenie metaanalizy.

W poszczególnych badaniach występowały różnice w definicjach poszczególnych punktów końcowych. Dodatkowo dane z okresu *follow-up* poszczególnych badań były zbierane w różnych odstępach czasowych. W związku z tym wyniki z poszczególnych badań zostały przedstawione oddzielnie.

Należy jednak podkreślić, iż wnioskodawca nie przeprowadził porównania skuteczności wnioskowanej technologii lekowej i komparatorów. Brak badań eksperymentalnych oceniających skuteczność BSC w leczeniu aHUS nie jest wystarczającym uzasadnieniem, gdyż istnieją badania z niższego poziomu metodologicznego (np. dane z rejestrów). Dodatkowo podmiot odpowiedzialny (Alexion Europe SAS) uwzględnił wspomniane dowody w trakcie postępowań refundacyjnych przeprowadzanych w innych krajach.

3.8. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

3.8.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.8.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Przedstawione w poniższej tabeli wyniki włączonych do AKL wnioskodawcy badań klinicznych ukazują zmianę względem wartości początkowych (pomiaru wykonywano przed pierwszym podaniem ekulizumabu) poszczególnych parametrów.

Tabela 12. Wyniki badań klinicznych włączonych do AKL wnioskodawcy

Badanie	punkt końcowy	wyniki [95%CI] - zmiana względem wartości początkowej			
		26 tyg.	64 tyg.	100 tyg.	3 lata
C08-002	czas				
	Liczba pacjentów bez zdarzeń mikroangiopatii zakrzepowej (TMA) ^a	15 (88%) [64-99]	15 (88%) [64-99]	15 (88%) [64-99]	15 (88%) [64-99]
	Liczba pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie mikroangiopatii zakrzepowej ^b	11 (65%) [38-68]	13 (76%) [50-93]	13 (76%) [50-93]	nd
	Zmiana jakości życia (EQ-5D) względem wartości początkowej – średnia zmiana ^c	0,32 [0,24-0,39]	0,30 [0,25-0,35]	0,31 [0,28-0,34]	0,29 [0,28-0,30]
	Zmiana liczby płytek krwi względem wartości początkowej	73 x 10 ⁹ /L [40-105]	91 x 10 ⁹ /L [67-116]	75 x 10 ⁹ /L [54-96]	136 x 10 ⁹ /L [41 (SD)]
	Liczba pacjentów z normalizacją liczby płytek krwi	14 (82%) [57-96]	15 (88%) [64-99]	15 (88%) [64-99]	nd
	Częstość interwencji w przypadku wystąpienia zakrzepowej mikroangiopatii, <u>przed</u> leczeniem ekulizumabem – liczba wymian/wlewów osocza (PE/PI) oraz dializ na pacjentodzień	0.88 [0.04-1.59]			
	Częstość interwencji w przypadku wystąpienia zakrzepowej mikroangiopatii, <u>podczas</u> leczenia ekulizumabem - liczba wymian/wlewów osocza (PE/PI) oraz dializ na pacjentodzień	0 [0-0.31]	0 [0-0.31]	0 [0-0.31]	0 [0-0.31]
	Liczba pacjentów z poprawą PChN ≥ 1 stadium	10 (59%) [33-82]	11 (65%) [38-86]	12 (71%) [44-90]	13 (76%) [50-93]
	Zmiana eGFR względem wartości początkowej - średnia zmiana w mL/min/1.73m ²	33 [16-50]	25 [8-42]	37 [17-57]	54 [12-96]
	Liczba pacjentów z poprawą czynności nerek (eGFR) ≥ 15 mL/min/1.73m ² ^c	8 (47%) [23-72]	9 (53%) [28-77]	10 (59%) [33-82]	10 (59%) [33-82]

C08-003	czas	26 tyg.	62 tyg.	114 tyg.	3 lata
	Liczba pacjentów bez zdarzeń mikroangiopatii zakrzepowej (TMA) ^a	16 (80%) [59-94]	17 (85%)	19 (95%) [75-100]	19 (95%) [75-100]
	Liczba pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie mikroangiopatii zakrzepowej ^b	5 (25%) [9-49]	7 (35%) [15-59]	11 (55%) [32-77]	nd
	Zmiana jakości życia (EQ-5D) względem wartości początkowej – średnia zmiana ^c	0,10 [0,05-0,15]	0,13 [0,08-0,18]	0,14 [0,10-0,18]	0,16 [SD = 0,24]
	Liczba pacjentów z normalizacją liczby płytek krwi	18 (90%) [68-99]	18 (90%) [68-99]	18 (90%) [68-99]	nd
	Częstość interwencji w przypadku wystąpienia zakrzepowej mikroangiopatii, <u>przed leczeniem ekulizumabem</u> - liczba wymian/wlewów osocza (PE/PI) oraz dializ na pacjentodzień	0,23 [0,05-1,09]			
	Częstość interwencji w przypadku wystąpienia zakrzepowej mikroangiopatii, <u>podczas leczenia ekulizumabem</u> - liczba wymian/wlewów osocza (PE/PI) oraz dializ na pacjentodzień	0 [0]	0 [0]	0 [0]	nd
	Liczba pacjentów z poprawą PChN \geq 1 stadium ^c	7 (35%) [15-59]	9 (45%) [23-68]	12 (60%) [36-81]	12 (60%) [36-81]
	Zmiana eGFR względem wartości początkowej - średnia zmiana w mL/min/1.73m ²	6 [3-9]	7 [2-12]	8 [-1-17]	4 [-13-21]
	Liczba pacjentów z poprawą czynności nerek (eGFR) \geq 15 mL/min/1.73m ² ^c	1 (5%) [0-25]	3 (15%) [3-38]	8 (40%) [19-64]	8 (40%) [19-64]
C10-003	czas	26 tyg.		13 mies.	
	Liczba pacjentów bez zdarzeń mikroangiopatii zakrzepowej (TMA)	21 (95%) [77-100]		21 (95%) [77-100]	
	Liczba pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie mikroangiopatii zakrzepowej ^b	14 (64%) [41-83]		15 (68%) [45-86]	
	Liczba pacjentów z całkowitą normalizacją parametrów hematologicznych ^f	18 (82%) [60-95]		20 (91%) [71-99]	
	Liczba pacjentów z poprawą czynności nerek (eGFR) \geq 15 mL/min/1.73m ² ^c	19 (86%) [65-97]		19 (86%) [65-97]	
	Liczba pacjentów z obniżeniem stężenia kreatyniny o co najmniej 25% w porównaniu do stanu początkowego	16 (73%) [50-89]		16 (73%) [50-89]	
	Liczba pacjentów bez zdarzeń wymagających wdrożenia dializ ^g	22 (100%) [85-100]		22 (100%) [85-100]	
	Liczba pacjentów bez zdarzeń wymagających wdrożenia leczenia z zastosowaniem osocza (PE/PI) ^h	21 (95%) [71-99]		21 (95%) [71-99]	
Liczba pacjentów z normalizacją liczby płytek krwi	21 (95%) [71-99]		21 (95%) [71-99]		
C10-004	czas	26 tyg.		11,9 mies.	
	Liczba pacjentów bez zdarzeń mikroangiopatii zakrzepowej (TMA) ^a	37 (90%) [77-97]		37 (90%) [77-97]	
	Liczba pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie mikroangiopatii zakrzepowej ^b z zachowaniem czynności nerek	30 (73%) [57-86]		33 (80%) [65-91]	
	Całkowita normalizacja parametrów hematologicznych ^f	36 (88%) [74-86]		40 (98%) [87-100]	
	Liczba pacjentów z poprawą czynności nerek (eGFR) \geq 15 mL/min/1.73m ² ^c	22 (54%) [37-69]		25 (61%) [45-76]	
	Liczba pacjentów bez zdarzeń wymagających wdrożenia dializ ⁱ	36 (88%) [74-96]		36 (88%) [74-96]	
	Liczba pacjentów bez zdarzeń wymagających wdrożenia leczenia z zastosowaniem osocza (PE/PI) ^h	29 (71%) [55-84]		29 (71%) [55-84]	
Liczba pacjentów z normalizacją liczby płytek krwi ^c	40 (98%) [87-100]		40 (98%) [87-100]		
C09-001	czas	26 tyg.			
	Liczba pacjentów bez zdarzeń mikroangiopatii zakrzepowej (TMA) ^a	20 (67%) [43-83]			
	Liczba pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie mikroangiopatii zakrzepowej	10 (33%) [nie podano]			
	Liczba pacjentów z normalizacją liczby płytek krwi	25 (83%) [65-94]			
Częstość interwencji w przypadku wystąpienia zakrzepowej mikroangiopatii, <u>przed leczeniem ekulizumabem</u> - liczba wymian/wlewów osocza (PE/PI) oraz dializ na pacjentodzień	0,34 [0,00-2,38]				

Częstość interwencji w przypadku wystąpienia zakrzepowej mikroangiopatii, podczas leczenia ekulizumabem - liczba wymian/wlewów osocza (PE/PI) oraz dializ na pacjentodzień	0,00 [0,00-0,41]
Liczba pacjentów z poprawą czynności nerek (eGFR) \geq 15 mL/min/1.73m ^{2c}	11 (37%) [nie podano]
Liczba pacjentów z poprawą PChN \geq 1 stadium ^e	12 (40) [nie podano]

a - brak zdarzeń zakrzepowej mikroangiopatii definiowany jako brak zmniejszenia liczby płytek krwi \geq 25% w stosunku do poziomu początkowego, brak wlewów/wymian osocza w trakcie leczenia ekulizumabem oraz brak nowych dializ przez okres co najmniej 12 tygodni; b - całkowita odpowiedź na leczenie mikroangiopatii zakrzepowej została zdefiniowana jako normalizacja hematologiczna oraz zmniejszenie stężenia kreatyniny o co najmniej 25% w porównaniu do stanu początkowego potwierdzona w trakcie 2 kolejnych pomiarów wykonanych w co najmniej 4-tygodniowym odstępie czasu; c - wynik utrzymujący się w trakcie co najmniej 2 kolejnych pomiarów wykonanych w co najmniej 4-tygodniowym odstępie czasu; d - całkowita odpowiedź na leczenie mikroangiopatii zakrzepowej została zdefiniowana jako normalizacja hematologiczna oraz zmniejszenie stężenia kreatyniny o co najmniej 25% w porównaniu do stanu początkowego; e - PChN: obejmująca stadium 1, 2, 3a, 3b, 4 i 5; f - normalizacja hematologiczna została zdefiniowana jako normalizacja liczby płytek krwi ($> 150 \times 10^9/L$) i aktywności LDH ($<GGN$) utrzymująca się w trakcie co najmniej 2 kolejnych pomiarów wykonanych w co najmniej 4-tygodniowym odstępie czasu; g - brak nowych dializ zdefiniowano jako brak zdarzeń leczenia z zastosowaniem dializ po upływie co najmniej 14 dni od przyjęcia pierwszej dawki ekulizumabu; h - brak zdarzeń leczenia z zastosowaniem osocza (PE/PI) zdefiniowano jako brak (PE/PI) w trakcie leczenia ekulizumabem; i - brak nowych dializ zdefiniowano jako brak zdarzeń leczenia z zastosowaniem dializ po upływie co najmniej 14 dni od przyjęcia pierwszej dawki ekulizumabu, 24/41 pacjentów było dializowanych w momencie włączenia do badania, 20/24 (83%) dializowanych w momencie włączenia do badania, przerwał dializy w trakcie leczenia ekulizumabem, jeden pacjent rozpoczął dializy w 11. dniu od podania pierwszej dawki ekulizumabu.

Okres aktywnej fazy prospektywnych, jednoramiennych badań klinicznych wynosił 26 tyg. Uzyskane wyniki wskazują na pozytywny wpływ ekulizumabu na przebieg aHUS, m.in:

- u 80-95% pacjentów w ciągu 26 tyg. okresu leczenia nie występowały epizody mikroangiopatii zakrzepowej;
- u 25-73% pacjentów w ciągu 26 tyg. okresu leczenia nastąpiła całkowita odpowiedź na leczenie mikroangiopatii zakrzepowej; wartość 25% uzyskano w badaniu C08-003, do którego kwalifikowano pacjentów z przewlekłą postacią choroby. W pozostałych badaniach odpowiedź na leczenie uzyskano u odpowiednio: C08-002 – 65%, C10-003 – 64%, C10-004 – 73%;
- zmniejszenie ilości procedur BSC wykonywanych u pacjentów w trakcie 26 tyg. okresu leczenia;
- poprawa jakości życia pacjentów względem wartości początkowej mierzona kwestionariuszem EQ-5D: C08-002 – o 0,32 po 26 tyg. leczenia i utrzymywał się na podobnym poziomie w okresie *follow-up*, C08-003 - o 0,10 po 26 tyg. leczenia i stopniowo rósł w okresie *follow-up*.

Wyniki dla wyżej wymienionych punktów końcowych utrzymywały się w okresie *follow-up* poszczególnych badań.

Należy zwrócić uwagę, iż ze względu na metodologię przeprowadzonych badań, przedstawione wyniki dotyczą wpływu ekulizumabu na przebieg choroby, bez porównania z innymi technologiami medycznymi. Wyniki badania C10-003, wykonanego na populacji pediatrycznej, są zbieżne z wynikami badań wykonanych na populacji mieszanej (C08-002 i C08-003) oraz dorosłych pacjentach (C10-004).

W AKL wnioskodawcy przedstawiono dodatkowo wyniki analiz post-hoc przeprowadzonych m.in. na uczestnikach powyżej przedstawionych prospektywnych, jednoramiennych badań klinicznych. Dotyczyły one następujących punktów końcowych: przeżycie całkowite; progresja do schyłkowej postaci niewydolności nerek; wpływ czasu wdrożenia leczenia ekulizumabem na uregulowanie czynności nerek.

Powyższe wyniki zostały opublikowane jedynie w postaci doniesień konferencyjnych. Wykorzystane w powyższych analizach dane wejściowe pochodziły z badań, których celem nie była ocena przedstawionych parametrów. Z tego względu są one obarczone wysokim ryzykiem błędu i zdaniem analityków Agencji, wnioskowanie na ich podstawie o rzeczywistym wpływie ekulizumabu na powyższe parametry jest ograniczone. Szczegółowe wartości przedstawiono w AKL wnioskodawcy (rozdz. 5.6, str. 91-94).

3.8.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W włączonych do AKL wnioskodawcy badaniach klinicznych łącznie raportowano wystąpienia 3 zgonów:

- 1 pacjent z badania C08-003 zmarł 1,9 r. od rozpoczęcia leczenia ekulizumabem (w trakcie okresu *follow-up*) z powodu powikłań w postaci krwotoku jelitowego;
- 2 pacjentów z badania C09-001 zmarło z powodu: udaru i rozwarstwienia tętnicy szyjnej.

W ciągu 2 lat u wszystkich uczestników badań C08-002 i C08-003 wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane, natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u wszystkich pacjentów z badania C08-002 i 12 (60%) pacjentów z badania C08-003. W badaniach C08-002 i C08-003 nie raportowano wystąpienia zakażeń

meningokokowych. U 6 pacjentów z badania C08-002 oraz 2 pacjentów z badania C08-003, którzy przerwali leczenie ekulizumabem, nie zostały zgłoszone żadne objawy TMA w ciągu 8 tygodni obserwacji. W trakcie trwania aktywnej fazy leczenia powyższych badań nie raportowano śmierci uczestników.

W poniższej tabeli przedstawiono informacje o najczęstszych (występujących u $\geq 10\%$ pacjentów) oraz najcięższych zdarzeniach niepożądanych, uznanych przez badaczy za jednoznacznie, prawdopodobnie lub możliwie związane z leczeniem ekulizumabem, które wystąpiły u pacjentów biorących udział w badaniach C08-002 i C08-003. Informacje o pozostałych zdarzeniach niepożądanych znajdują się w AKL wnioskodawcy (rozdz. 6.1 i 6.2).

Tabela 13. Najczęstsze ($\geq 10\%$ pacjentów) i najcięższe działania niepożądane związane z stosowaniem ekulizumabu. Badania C08-002 i C08-003.

Badanie	zdarzenie niepożądane	liczba przypadków (%)	największe nasilenie
C08-002 (n=17)	Nadciśnienie złośliwe	2 (12%)	umiarkowane
	Nadciśnienie	1 (6%)	ciężkie
	Leukopenia	2 (12%)	umiarkowane
	Nudności	2 (12%)	łagodne
	Wymioty	3 (18%)	łagodne
C08-003 (n=20)	Grypa	1 (5%)	ciężkie
	Zapalenie otrzewnej	1 (5%)	ciężkie
	Miażdżyca żył w miejscu infuzji	2 (10%)	ciężkie
	Kaszel lub kaszel produktywny	2 (10%)	łagodne
	Bóle głowy	3 (15%)	umiarkowane
	Leukopenia	2 (10%)	łagodne
	Limfopenia	2 (10%)	umiarkowane

W AKL wnioskodawcy przedstawiono również wyniki retrospektywnego badania C09-001. Szczegółowe informacje przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Zdarzenia niepożądane odnotowane u $\geq 10\%$ pacjentów w badaniu C09-001.

Badanie	zdarzenie niepożądane	liczba przypadków (%)
C09-001 (n=30)	Liczba pacjentów, u których wystąpiło co najmniej 1 zdarzenie niepożądane	22 (73)
	Liczba pacjentów, u których nie wystąpiło żadne zdarzenie niepożądane	8 (27)
	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	18 (60)
	Infekcje górnych dróg oddechowych	6 (20)
	Grypa	3 (10)
	Zapalenie nosogardzieli	3 (10)
	Zaburzenia żołądka i jelit	13 (43)
	Biegunka	8 (27)
	Wymioty	7 (23)
	Nudności	3 (10)
	Ból brzucha	3 (10)
	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	12 (40)
	Gorączka	9 (30)
	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	11 (37)
	Kaszel	7 (23)
	Przekrwienie błony śluzowej nosa	4 (13)
	Zaburzenia układu nerwowego	11 (37)
	Ból głowy	5 (17)
	Zaburzenia psychiczne	7 (23)
	Bezsenna	3 (10)
	Zaburzenia serca	6 (20)
Tachykardia	4 (13)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	6 (20)	

3.8.2. Informacje na podstawie innych źródeł

3.8.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W AKL wnioskodawcy przedstawiono również wyniki analizy bezpieczeństwa z badań C10-003 i C10-004, jednakże w momencie składania wniosku refundacyjnego nie były dostępne pełno-tekstowe publikacje z tych badań i przedstawione wyniki opracowano na podstawie raportów z powyższych badań. W międzyczasie zostały opublikowane oficjalne wyniki badań (C10-003 – *Greenbaum 2016*, C10-004 – *Fakhouri 2016*), które zostały przedstawione przez analityka Agencji w niniejszym rozdziale.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 20 pacjentów (91%) z badania C10-003. Większość zdarzeń miało nasilenie łagodne lub umiarkowane, natomiast 3 zostały oceniane jako ciężkie: niewydolność szpiku kostnego, złamanie nadgarstka oraz ostra niewydolność oddechowa. Zdarzenia te nie zostały sklasyfikowane jako powiązane z stosowaniem ekulizumabu. Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 13 pacjentów (59%), przy czym w 1 przypadku (pobudzenie o umiarkowanym nasileniu) doprowadziło ono do przerwania leczenia ekulizumabem. U 9 pacjentów występujące działania niepożądane uznano za powiązane ze stosowaniem ekulizumabu. W badaniu nie raportowano zakażeń meningokokowych ani śmierci uczestników.

U wszystkich uczestników badania C10-004 (n = 40) wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane związane z leczeniem. Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 18 chorych (44%). Wystąpiły 2 przypadki zakażeń meningokokowych, przy czym u jednego pacjenta doprowadziło ono do konieczności przerwania terapii ekulizumabem. U 4 pacjentów występujące działania niepożądane uznano za powiązane ze stosowaniem ekulizumabu. W badaniu nie raportowano śmierci uczestników.

W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u $\geq 15\%$ pacjentów z badań C10-003 i C10-004;

Tabela 15. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u $\geq 15\%$ pacjentów z badań C10-003 i C10-004.

Badanie	zdarzenie niepożądane	liczba przypadków (%)
C10-003	Gorączka	11 (50%)
	Kaszel	8 (36%)
	Ból brzucha	7 (32%)
	Biegunka	7 (32%)
	Infekcje górnych dróg oddechowych	7 (32%)
	Zapalenie nosogardzieli	6 (27%)
	Wymioty	6 (27%)
C10-004	Bóle głowy	15 (37%)
	Biegunka	13 (31%)
	Obrzęk obwodowy	9 (22%)
	Kaszel	8 (20%)
	Anemia	7 (17%)
	Bóle stawów	7 (17%)
	Gorączka	7 (17%)
	Nadciśnienie	7 (17%)
	Zapalenie nosogardzieli	7 (17%)
	Zakażenie dróg moczowych	7 (17%)

3.8.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Na stronach URPL i EMA nie odnaleziono żadnych komunikatów i ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii lekowej. Na stronach FDA odnaleziono: 2 alerty bezpieczeństwa (z dnia: 16.12.2013 r. i 02.06.2014 r.) oraz komunikat (z dnia 13.12.2013 r.), dotyczące wycofania z obiegu wybranych partii leku Soliris. Przyczyną było zanieczyszczenie w trakcie napełniania fiolek wybranych partii leku cząsteczkami białka.

ChPL Soliris

Plan Zarządzania Ryzykiem opisany w ChPL obejmuje m.in. następujące informacje dla lekarzy:

- Leczenie ekulizumabem zwiększa ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń oraz posocznicy, w szczególności powodowanych przez bakterie *Neisseria meningitidis*.
- Każdego pacjenta należy obserwować, czy nie wystąpiły u niego objawy zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.
- Konieczne jest szczepienie pacjenta przeciwko *Neisseria meningitidis* na dwa tygodnie przed rozpoczęciem stosowania ekulizumabu i (lub) zapobiegawcze podawanie antybiotyków.
- Konieczne jest szczepienie dzieci przeciwko pneumokokom oraz bakteriom *Haemophilus influenzae*.
- U pacjentów leczonych ekulizumabem istnieje istotne ryzyko wystąpienia zakażenia grzybiczego wywołanego przez *Aspergillus*. Osoby należące do fachowego personelu medycznego należy pouczyć, aby zwracały uwagę na przedmiotowe i podmiotowe objawy zakażenia grzybiczego wywołanego przez *Aspergillus*. W celu zmniejszenia ryzyka osobom tym należy udzielić praktycznej porady.
- Mogą wystąpić reakcje poinfuzyjne, między innymi reakcja anafilaktyczna; zaleca się obserwowanie pacjenta po infuzji.
- Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące ogólnego wpływu leku w czasie ciąży. Ekulizumab można podawać kobietom w ciąży wyłącznie wtedy, gdy jest to konieczne. U kobiet w wieku rozrodczym konieczne jest stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie i do pięciu miesięcy po zakończeniu leczenia. Należy zaprzestać karmienia piersią w czasie leczenia i do pięciu miesięcy po jego zakończeniu.
- Ryzyko pojawienia się przeciwciał specyficznych względem ekulizumabu.
- Problemy związane z bezpieczeństwem stosowania u dzieci.
- Ryzyko poważnej hemolizy po przerwaniu leczenia ekulizumabem lub w razie opóźnienia podania, kryteria wystąpienia, wymagana obserwacja po zaprzestaniu leczenia oraz proponowane sposoby leczenia (dotyczy pacjentów z PNH).
- Ryzyko wystąpienia powikłań w postaci ciężkiej mikroangiopatii zakrzepowej po przerwaniu leczenia ekulizumabem lub w razie opóźnieniu podania, jej objawy przedmiotowe i podmiotowe, obserwacja oraz sposoby leczenia (dotyczy pacjentów z aHUS).
- Konieczne jest udzielenie wyjaśnień oraz upewnienie się, że pacjent i (lub) opiekun zrozumiał:
 - ryzyko związane z leczeniem ekulizumabem;
 - objawy przedmiotowe i podmiotowe posocznicy lub ciężkiego zakażenia oraz zalecane sposoby działania;
 - zalecenia dla pacjenta i (lub) opiekuna oraz ich treść;
 - konieczność noszenia przez pacjenta przy sobie karty dla pacjenta dotyczącej bezpieczeństwa stosowania oraz informowania pracowników służby zdrowia, że pacjent przyjmuje ekulizumab;
 - wymagania związane ze szczepieniami i zapobiegawczym stosowaniem antybiotyków przed rozpoczęciem leczenia;
 - wprowadzenie do rejestrów.
- Szczegóły rejestrów PNH i aHUS oraz sposób rejestracji pacjentów.

W ChPL Soliris wymienione zostały możliwe działania niepożądane, w tym:

1. Bardzo częste (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów):
ból głowy.
2. Częste (mogą wystąpić u 1 na 10 pacjentów):
ciężkie zakażenia (posocznica meningokokowa), zapalenie oskrzeli, zakażenie grzybicze (zakażenie wywołane przez *Aspergillus*) zakażenia stawów (bakteryjne zapalenie stawów), przeziębienia (zapalenie nosa i gardła), opryszczka (zakażenia wirusem opryszczki), zapalenie dróg moczowych, zakażenia wirusowe; stosunkowo mała liczba płytek krwi (małopłytkowość), mała liczba białych krwinek (leukopenia), rozpad krwinek czerwonych (hemoliza), niskie ciśnienie krwi; ciężkie reakcje alergiczne powodujące trudności w oddychaniu i zawroty głowy (reakcja anafilaktyczna); utrata apetytu, zawroty głowy, zaburzenia smaku; zakażenia górnych dróg oddechowych, kaszel, zatłokany nos (wodnisty katar), ból gardła (ból gardła i krtani), katar (wodnisty katar), duszność (trudności z oddychaniem); biegunka, wymioty, nudności, bóle brzucha, zaparcia, dolegliwości żołądkowe po posiłkach (niestrawność);

wysypka, utrata włosów (łysienie), swędzenie skóry (świąd); bóle kończyn lub stawów (rąk i nóg), bóle mięśni, kurcze mięśni, ból pleców i szyi; obrzęk, dolegliwości w obrębie klatki piersiowej, gorączka, dreszcze, uczucie zmęczenia, uczucie osłabienia (astenia), dolegliwości grypopodobne.

3. Niezbyt częste (mogą wystąpić u 1 na 100 pacjentów):

posocznica, wstrząs septyczny, zakażenia opon mózgowych (meningokokowe zapalenie opon mózgowych), zakażenie płuc (zapalenie płuc), grypa żołądkowa (infekcja w obrębie żołądka i jelit), zapalenie pęcherza, zakażenia dolnych dróg oddechowych; zakażenia, zakażenie grzybicze, zbieranie się ropy (ropień), zapalenie tkanki łącznej, grypa, zakażenie dziąseł, zapalenie zatok, zakażenie zęba, liszajec; nowotwór skóry (czerniak), zaburzenie czynności szpiku kostnego; nieprawidłowe krzepnięcie krwi, zlepianie się komórek, nieprawidłowy czynnik krzepnięcia, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek powodujące bledność skóry, osłabienie lub zadyszka, mała liczba limfocytów – szczególnego rodzaju białych krwinek (limfopenia), uczucie kołatania serca; nadwrażliwość, choroba z nadczynnością tarczycy (choroba Basedowa); brak apetytu; depresja, niepokój, bezsenność, zaburzenia snu, niezwykle sny, wahania nastroju; omdlenie, drżenie, uczucie mrowienia w różnych częściach ciała (parestezje); niewyraźne widzenie, podrażnienie oczu; dzwonięcie w uszach zawroty głowy; wysokie ciśnienie krwi, nagłe i szybkie pojawienie się bardzo wysokiego ciśnienia krwi, siniaki, uderzenia gorąca, zaburzenia żyłne; krwawienie z nosa; zapalenie otrzewnej (tkanki, która pokrywa większość narządów w brzuchu), odbijanie treści pokarmowej, ból dziąseł, rozdęcie brzucha; zażółcenie skóry i (lub) oczu (żółtaczką); pokrzywka, zapalenie skóry, zaczerwienienie skóry, sucha skóra, czerwone lub purpurowe plamy pod skórą, przebarwienia skóry, nadmierna potliwość; kurcze mięśni ust, obrzęk stawów; zaburzenia czynności nerek, krew w moczu, trudności lub ból w czasie oddawania moczu (dyzuria); zaburzenia miesiączkowania, samoistna erekcja prącia; ból w klatce piersiowej, ból w miejscu infuzji, nieprawidłowy wyciek podawanego leku poza żyłę, uczucie gorąca; zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zmniejszenie proporcji objętości krwi zajmowanej przez czerwone krwinki, zmniejszenie w czerwonych krwinkach zawartości białka, które przenosi tlen; reakcja związana z infuzją.

3.9. Komentarz Agencji

Załączona do przedmiotowego wniosku refundacyjnego AKL wnioskodawcy została przeprowadzona w oparciu o wyniki z 4 prospektywnych, jednoramiennych badań klinicznych oraz 1 badania retrospektywnego. Z uwagi na charakter stanu klinicznego (choroba ultra-rzadka) oraz brak innych technologii lekowych w leczeniu aHUS, nie było możliwe przeprowadzenie badań randomizowanych. Zgodnie z opisanymi rekomendacjami klinicznymi oraz otrzymaną przez Agencję od eksperta klinicznego opinią, technologie medyczne aktualnie stosowane w leczeniu aHUS (wlewy/wymiany osocza, dializy, przeszczepy nerek) mają jedynie charakter objawowy i nie eliminują przyczyny powstania mikroangiopatii zakrzepowej. Dodatkowo wyniki uzyskane we wcześniejszych badaniach opisowych (opisy przypadków) wskazywały na skuteczność ocenianej technologii lekowej, w związku z czym przeprowadzanie badań porównujących Soliris z placebo byłoby wątpliwe etycznie.

Uwzględnione w AKL wnioskodawcy prospektywne badania kliniczne zostały przeprowadzone na różnorodnych populacjach obejmujących pacjentów dorosłych (C10-004), dzieci (C10-003), osoby od dawna chorujące na aHUS z przewlekłą chorobą nerek (C08-003) oraz pacjentów we wczesnej fazie choroby z objawami postępującej mikroangiopatii zakrzepowej intensywnie leczonych wlewami/wymianą osocza.

Uzyskane wyniki wskazują na skuteczność ocenianej technologii lekowej w leczeniu osób z przedmiotowym wskazaniem. U większości pacjentów biorących udział w badaniu uzyskano założone, pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe obejmujące m.in.: normalizację parametrów krwi i zmniejszenie lub eliminację konieczności stosowania leczenia objawowego.

Obserwowane w trakcie badań działania niepożądane miały najczęściej charakter łagodny lub umiarkowany i nie prowadziły do przerwania leczenia ekulizumabem. W trakcie aktywnej fazy prospektywnych badań nie raportowano śmierci pacjentów.

Do AKL wnioskodawcy włączono 1 opracowanie wtórne Rathbone 2013. Celem tego przeglądu systematycznego była ocena skuteczności i bezpieczeństwa ekulizumabu w populacji pacjentów z aHUS, w porównaniu z obecnymi metodami leczenia. Do opracowania włączono wyniki badań prospektywnych C08-002 i C08-003 oraz badania retrospektywnego C09-001. Badania C10-003 i C10-004 nie zostały włączone do przeglądu systematycznego, gdyż ich wyniki zostały opublikowane w późniejszym czasie. Przedstawione w opracowaniu Rathbone 2013 wnioski i zalecenia są zgodne z opinią analityków Agencji.

4. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej (AE) i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

4.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

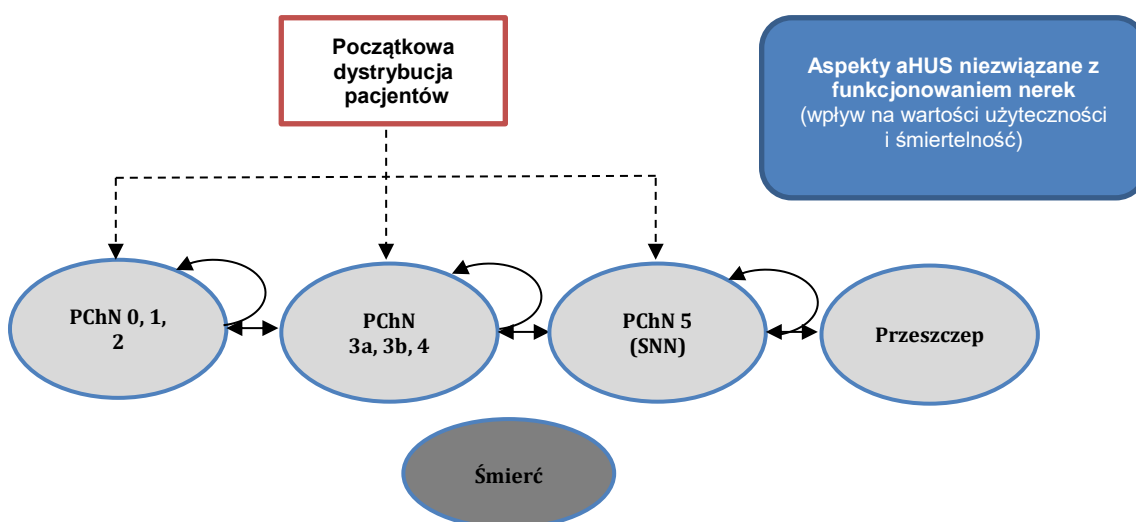
4.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Autorzy AE wnioskodawcy jako cel wskazali ocenę ekonomiczną (analiza kosztów i konsekwencji – LYG, QALY) finansowania ekulizumabu (ECU, Soliris) w ramach nowo utworzonego programu lekowego w populacji chorych z aHUS. W uzupełnieniach analizy zastosowano technikę kosztów użyteczności.

Ekulizumab został porównany z opieką standardową/istniejącą opieką lekarską (BSC), co zostało uargumentowane brakiem leczenia mogącego stanowić komparator aktywny.

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta) w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Struktura modelu Markowa został przedstawiony na schemacie poniżej.



„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 Markowa 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”.

4.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

„Dane dotyczące skuteczności ekulizumabu pochodzą z badań C08-002 i C08-003 (Legendre et al., 2013), jak również z badań przedłużonych do 3,5 roku i analiz pośrednich trwających badań C10-003 i C10-004. 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). Kolejne lata modelowano poprzez ekstrapolację rozkładu stadiów PChN w modelu Markova. 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) (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)".

W przypadku skuteczności leczenia standardowego autorzy AE wnioskodawcy posłużyli się danymi z dwóch rejestrów mikroangiopatii zakrzepowej (opublikowane w Coppo 2010 i Hovinga 2010). „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. 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". Coppo 2010 dotyczy rejestru pacjentów z mikroangiopatią zakrzepową o różnorodnej etiologii, a Hovinga 2010 z zakrzepową płamicą małopłytkową.

„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”.

Uwzględnione koszty

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

Obliczenia kosztu szczepionki na *Neisseria meningitides* oparto na danych z indeksu leków (<http://indeks.mp.pl/leki/>). Podstawą oszacowania innych kosztów były dane wnioskodawcy, publicznie dostępne zasoby NFZ i opinie ekspertów klinicznych.

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.

W skład kosztów BSC wchodzi wymiana osocza oraz koszty stanu zdrowia PChN.

Użyteczności stanów zdrowia

Autorzy AE wnioskodawcy przyjęli, 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.

Dyskontowanie

Wszystkie koszty i efekty podlegały dyskontowaniu zgodnie z zaleceniami AOTMiT. 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.

Analiza wrażliwości

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili deterministyczną jednoczynnikową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. Testowane parametry zostały przedstawione w tabelach poniżej.

Tabela 16. Wartości parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej i jednoczynnikowej analizie wrażliwości.

Parametr	Analiza podstawowa	Wartość minimalna	Wartość maksymalna	Źródło
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 2010) +/- 50%
BSC: prawdopodobieństwo spadku eGFR o 15 punktów, 6-miesięczny okres leczenia (+/- 50%)	0,367	0,183	0,55	Dane z badań C08-002 i 003 +/- 50%
BSC: odsetek udanych przeszczepów (+/- 50%)	0,25	0,125	0,375	Legendre 2013
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%	Dane wnioskodawcy
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 C08-002 i 003 +/- 50%
ECU: użyteczność zdrowia (+/- 10%)	podstawowe	-10%	+10%	Dane z badań C08-002 i 003 +/- 10%
SNN: zwiększone ryzyko śmierci	0,099	0,049	0,148	Dane z Polskiego Rejestru Nefrologicznego +/- 50%
Stopa dyskontowa (koszty/efekty)	5%/3,5%	0%/0%; 5%/5%; 5%;0%		wytyczne AOTMiT

Tabela 17. 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	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 3a	0,081	N=37		

Zmienna	Średnia	Rozmiar próby, SD	Zróżnicowanie w probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA) i założony rozkład	Źródło
PChN 3b	0,270	N=37		
PChN 4	0,297	N=37		
PChN 5	0,297	N=37		
skuteczność ECU, progresja (kolejne stadia PChN)	Patrz macierz Markowa z modelu ekonomicznego wnioskodawcy	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 2010
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.
BSC: prawdopodobieństwo powodzenia operacji przeszczepu	0,25	NA	Tak, rozkład równomierny między 40% a 10%	Punkt środkowy z "Niewydolność przeszczepu raportowana jest u 60-90% pacjentów w ciągu 1 roku", (Legendre 2013; Zuber, 2011; Le Quintrec 2013; Norisl 2010)
Koszty stanów zdrowia				
koszty opieki w stadium PChN 0, 1, 2	578 zł/ 751 zł	SD=średnia	Tak, gamma, założono SD=średnia	Założenie wnioskodawcy
koszty opieki w stadium PChN 3, 4	618 zł/ 1072 zł	SD=średnia	Tak, gamma, założono SD=średnia	Założenie wnioskodawcy
Koszt SNN	26,188 zł/ 26,629 zł	SD=średnia	Tak, gamma, założono SD=średnia	Założenie wnioskodawcy
Koszt przeszczepu	76,555 zł/ 77,124 zł	SD=średnia	Tak, gamma, założono SD=średnia	Założenie wnioskodawcy
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	Założenie wnioskodawcy
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) 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

Zmienna	Średnia	Rozmiar próby, SD	Zróżnicowanie w probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA) i założony rozkład	Źródło
ecu + SNN	0,867	0,18	Tak, beta	badania prospektywne, C08-002 i C08-003, w tygodniu 52

4.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

4.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 18. Wyniki analizy podstawowej (perspektywa NFZ/perspektywa wspólna)

Parametr	ekulizumab	BSC
Koszt leczenia [zł]	37 330 253 / 37 338 520	417 848 / 423 214
Koszt inkrementalny [zł]	36 912 405 / 36 915 305	
Efekt [QALY]	18,01	4,02
Efekt inkrementalny [QALY]	13,98	
ICUR [zł/QALY]	2 639 754 / 2 639 962	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ekulizumabu w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania ekulizumab vs BSC wyniósł 2 639 754 zł/QALY z perspektywy NFZ i 2 639 962 zł/QALY z perspektywy wspólnej. Wartości te znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

4.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR z analizy podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji², wynosi 1024,17 zł z perspektywy NFZ i 1 022,38 zł z perspektywy wspólnej. Oszacowane wartości progowe są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W związku z brakiem przedstawienia w AKL wnioskodawcy randomizowanego badania klinicznego wykazującego wyższość ekulizumabu nad BSC w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. Cena wynikające z ww. zapisu musiałaby być jednak ujemna i z tego względu odstąpiono od jej przedstawienia. Należy także zauważyć, że brak jest aktywnego komparatora we wnioskowanym wskazaniu.

² 125 955 zł/QALY

4.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 19. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego

Parametr	Wrażliwość	Koszt BSC	Koszt Ecu	Inkrement kosztów	BSC Korzyść terapeutyczna	ECU Korzyść terapeutyczna	Inkrement QALY	ICUR (koszt/QALY)	Cena progowa
Założenia podstawowe	Brak	417 848 zł	37 330 253 zł	36 912 405 zł	4,0	18,0	14,0	2 639 754 zł	1 024,17 zł
Wiek	45	397 482 zł	30 008 355 zł	29 610 873 zł	3,8	14,0	10,2	2 909 217 zł	897,38 zł
	12	420 993 zł	40 806 502 zł	40 385 509 zł	4,1	20,3	16,2	2 486 957 zł	1 096,52 zł
Wszyscy pacjenci biorący udział w badaniach (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004)	C08-002 & C08-003	418 594 zł	38 483 179 zł	38 064 585 zł	4,1	18,3	14,2	2 676 756 zł	1 014,37 zł
	tylko C08-002	419 458 zł	37 843 771 zł	37 424 313 zł	4,0	18,6	14,6	2 563 260 zł	1 060,51 zł
	tylko C08-003	417 860 zł	40 056 562 zł	39 638 702 zł	4,2	18,5	14,4	2 761 573 zł	987,61 zł
Tylko pacjenci z badania C08-002	tylko C10-003	415 388 zł	40 192 620 zł	39 777 233 zł	4,1	20,3	16,2	2 457 744 zł	1 117,56 zł
Tylko pacjenci z badania C08-003	tylko C10-004	418 495 zł	31 392 854 zł	30 974 359 zł	3,9	14,4	10,5	2 951 705 zł	872,83 zł
Tylko pacjenci z badania C10-003									
Tylko pacjenci z badania C10-004									
BSC: zwiększona śmiertelność, 6-miesięczny okres leczenia (+/- 50%)	0,06	385 237 zł	37 330 253 zł	36 945 016 zł	3,6	18,0	14,4	2 570 524 zł	1 034,32 zł
	0,02	459 286 zł	37 330 253 zł	36 870 968 zł	4,5	18,0	13,5	2 735 622 zł	1 010,47 zł
BSC: prawdopodobieństwo spadku eGFR o 15 punktów, 6-miesięczny okres leczenia (+/- 50%)	0,55	425 211 zł	37 330 253 zł	36 905 042 zł	3,9	18,0	14,1	2 610 048 zł	1 040,88 zł
	0,183	403 291 zł	37 330 253 zł	36 926 962 zł	4,3	18,0	13,7	2 696 594 zł	992,67 zł
BSC: odsetek udanych przeszczepów (+/- 50%)	0,375	412 658 zł	37 330 253 zł	36 917 595 zł	4,2	18,0	13,8	2 666 011 zł	1 010,40 zł
	0,125	424 229 zł	37 330 253 zł	36 906 024 zł	3,9	18,0	14,1	2 608 471 zł	1 040,97 zł
BSC: śmiertelność związana z przeszczepem (+/- 50%)	2,00%	413 265 zł	37 330 253 zł	36 916 989 zł	4,0	18,0	14,0	2 631 161 zł	1 025,03 zł
	0,70%	422 548 zł	37 330 253 zł	36 907 705 zł	4,1	18,0	13,9	2 648 648 zł	1 023,29 zł
Koszty stanów zdrowia (+/- 50%)	50%	626 772 zł	37 590 646 zł	36 963 873 zł	4,0	18,0	14,0	2 643 435 zł	992,38 zł
	-50%	208 924 zł	37 069 861 zł	36 860 937 zł	4,0	18,0	14,0	2 636 074 zł	1 055,97 zł
Cena za fiolkę ekulizumabu (+/- 10%)	28 363 zł	417 848 zł	41 011 168 zł	40 593 320 zł	4,0	18,0	14,0	2 902 991 zł	1 024,17 zł
	23 206 zł	417 848 zł	33 649 338 zł	33 231 490 zł	4,0	18,0	14,0	2 376 517 zł	1 024,17 zł
Wymiana osocza, 6 miesięcy (+/- 50%)	25 565 zł	490 573 zł	37 330 253 zł	36 839 681 zł	4,0	18,0	14,0	2 634 553 zł	1 069,10 zł
	8 522 zł	345 124 zł	37 330 253 zł	36 985 129 zł	4,0	18,0	14,0	2 644 955 zł	979,25 zł
BSC: użyteczność zdrowia (inkrement)	0,312	417 848 zł	37 330 253 zł	36 912 405 zł	3,4	18,0	14,6	2 525 612 zł	1 073,34 zł
	0,104	417 848 zł	37 330 253 zł	36 912 405 zł	4,7	18,0	13,4	2 764 702 zł	975,00 zł

Parametr	Wrażliwość	Koszt BSC	Koszt Ecu	Inkrement kosztów	BSC Korzyść terapeutyczna	ECU Korzyść terapeutyczna	Inkrement QALY	ICUR (koszt/QALY)	Cena progowa
związany z podawaniem Ecu)									
ECU: użyteczność zdrowia (+/- 10%)	10%	417 848 zł	37 330 253 zł	36 912 405 zł	4,5	18,0	13,5	2 741 880 zł	983,65 zł
	-10%	417 848 zł	37 330 253 zł	36 912 405 zł	3,5	18,0	14,5	2 543 601 zł	1 065,30 zł
SNN: zwiększone ryzyko śmierci	0,148	337 620 zł	35 431 585 zł	35 093 965 zł	3,2	17,1	13,8	2 535 698 zł	1 018,24 zł
	0,049	559 510 zł	39 623 717 zł	39 064 207 zł	5,5	19,2	13,6	2 864 689 zł	1 018,52 zł
Stopa dyskontowa (koszty/efekty)	0%/0%	564 345 zł	95 399 138 zł	94 834 792 zł	5,1	34,7	29,6	3 200 463 zł	258,80 zł
	5%/5%	417 848 zł	37 330 253 zł	36 912 405 zł	3,7	14,5	10,8	3 412 125 zł	777,90 zł
	5%/0%	417 848 zł	37 330 253 zł	36 912 405 zł	5,1	34,7	29,6	1 245 711 zł	2 241,68 zł
Horyzont czasowy modelu	3 lata	190 749 zł	5 424 684 zł	5 233 935 zł	1,7	2,6	1,0	5 381 820 zł	1 046,27 zł

Tabela 20. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego

Parametr	Wrażliwość	Koszt BSC	Koszt Ecu	Inkrement kosztów	BSC Korzyść terapeutyczna	ECU Korzyść terapeutyczna	Inkrement QALY	ICUR (koszt/QALY)	Cena progowa
Założenia podstawowe	Brak	417 848 zł	37 330 253 zł	36 912 405 zł	4,0	18,0	14,0	2 639 754 zł	1 022,38 zł
Wiek	45	402 572 zł	30 015 241 zł	29 612 669 zł	3,8	14,0	10,2	2 909 394 zł	896,00 zł
	12	426 403 zł	40 815 415 zł	40 389 012 zł	4,1	20,3	16,2	2 487 173 zł	1 094,55 zł
Wszyscy pacjenci biorący udział w badaniach (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004)	C08-002 & C08-003	424 038 zł	38 492 832 zł	38 068 794 zł	4,1	18,3	14,2	2 677 052 zł	1 011,85 zł
	tylko C08-002	424 856 zł	37 851 212 zł	37 426 356 zł	4,0	18,6	14,6	2 563 400 zł	1 059,26 zł
Tylko pacjenci z badania C08-002	tylko C08-003	423 343 zł	40 068 549 zł	39 645 206 zł	4,2	18,5	14,4	2 762 026 zł	983,87 zł
Tylko pacjenci z badania C08-003	tylko C10-003	420 721 zł	40 198 564 zł	39 777 843 zł	4,1	20,3	16,2	2 457 782 zł	1 117,21 zł
Tylko pacjenci z badania C10-003	tylko C10-004	423 809 zł	31 401 653 zł	30 977 844 zł	3,9	14,4	10,5	2 952 037 zł	870,26 zł
Tylko pacjenci z badania C10-004									
BSC: zwiększona śmiertelność, 6-miesięczny okres leczenia (+/- 50%)	0,06	390 125 zł	37 338 520 zł	36 948 395 zł	3,6	18,0	14,4	2 570 759 zł	1 032,23 zł
	0,02	465 264 zł	37 338 520 zł	36 873 256 zł	4,5	18,0	13,5	2 735 791 zł	1 009,05 zł
BSC: prawdopodobieństwo spadku eGFR o 15 punktów, 6-miesięczny okres leczenia (+/- 50%)	0,55	430 450 zł	37 338 520 zł	36 908 069 zł	3,9	18,0	14,1	2 610 262 zł	1 039,01 zł
	0,183	408 878 zł	37 338 520 zł	36 929 642 zł	4,3	18,0	13,7	2 696 790 zł	991,01 zł

Parametr	Wrażliwość	Koszt BSC	Koszt Ecu	Inkrement kosztów	BSC Korzyść terapeutyczna	ECU Korzyść terapeutyczna	Inkrement QALY	ICUR (koszt/QALY)	Cena progowa
BSC: odsetek udanych przeszczepów (+/- 50%)	0,375	418 236 zł	37 338 520 zł	36 920 283 zł	4,2	18,0	13,8	2 666 205 zł	1 008,74 zł
	0,125	429 337 zł	37 338 520 zł	36 909 182 zł	3,9	18,0	14,1	2 608 694 zł	1 039,02 zł
BSC: śmiertelność związana z przeszczepem (+/- 50%)	2,00%	418 571 zł	37 338 520 zł	36 919 948 zł	4,0	18,0	14,0	2 631 372 zł	1 023,20 zł
	0,70%	427 975 zł	37 338 520 zł	36 910 544 zł	4,1	18,0	13,9	2 648 852 zł	1 021,53 zł
Koszty stanów zdrowia (+/- 50%)	50%	634 822 zł	37 603 045 zł	36 968 223 zł	4,0	18,0	14,0	2 643 746 zł	989,69 zł
	-50%	211 607 zł	37 073 994 zł	36 862 387 zł	4,0	18,0	14,0	2 636 177 zł	1 055,07 zł
Cena za fiolkę ekulizumabu (+/- 10%)	28 363 zł	423 214 zł	41 019 435 zł	40 596 220 zł	4,0	18,0	14,0	2 903 199 zł	1 022,38 zł
	23 206 zł	423 214 zł	33 657 605 zł	33 234 390 zł	4,0	18,0	14,0	2 376 725 zł	1 022,38 zł
Wymiana osocza, 6 miesięcy (+/- 50%)	25 565 zł	495 939 zł	37 338 520 zł	36 842 581 zł	4,0	18,0	14,0	2 634 761 zł	1 067,30 zł
	8 522 zł	350 490 zł	37 338 520 zł	36 988 030 zł	4,0	18,0	14,0	2 645 162 zł	977,46 zł
BSC: użyteczność zdrowia (inkrement związany z podawaniem Ecu)	0,312	423 214 zł	37 338 520 zł	36 915 305 zł	3,4	18,0	14,6	2 525 810 zł	1 071,55 zł
	0,104	423 214 zł	37 338 520 zł	36 915 305 zł	4,7	18,0	13,4	2 764 919 zł	973,21 zł
ECU: użyteczność zdrowia (+/- 10%)	10%	423 214 zł	37 338 520 zł	36 915 305 zł	4,5	18,0	13,5	2 742 096 zł	981,86 zł
	-10%	423 214 zł	37 338 520 zł	36 915 305 zł	3,5	18,0	14,5	2 543 801 zł	1 063,51 zł
SNN: zwiększone ryzyko śmierci	0,148	341 954 zł	35 439 440 zł	35 097 487 zł	3,2	17,1	13,8	2 535 953 zł	1 015,94 zł
	0,049	566 714 zł	39 632 478 zł	39 065 765 zł	5,5	19,2	13,6	2 864 803 zł	1 017,61 zł
Stopa dyskontowa (koszty/efekty)	0%/0%	571 713 zł	95 417 840 zł	94 846 127 zł	5,1	34,7	29,6	3 200 846 zł	256,00 zł
	5%/5%	423 214 zł	37 338 520 zł	36 915 305 zł	3,7	14,5	10,8	3 412 393 zł	776,11 zł
	5%/0%	423 214 zł	37 338 520 zł	36 915 305 zł	5,1	34,7	29,6	1 245 809 zł	2 239,88 zł
Horyzont czasowy modelu	3 lata	193 073 zł	5 426 718 zł	5 233 646 zł	1,7	2,6	1,0	5 381 522 zł	1 047,50 zł

Zmiana wnioskowania nie nastąpiła w żadnym scenariuszu analizy wrażliwości, co wynika przede wszystkim z faktu wartości ICUR w analizie podstawowej, przekraczającym przeszło 20-krotnie próg opłacalności.

W wynikach probabilistycznej analizy wrażliwości autorzy AE wnioskodawcy podali: „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”. Należy mieć jednak na uwadze ograniczenia co do informacji na temat skuteczności komparatora, podane w rozdziale 4.3.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 21. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/?	Należy jednak zauważyć, że w opinii eksperta definicja BSC jest szersza w stosunku do założenia wnioskodawcy.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	NIE	W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawca nie porównał stosowania technologii wnioskowanej do komparatora. Nie istnieją badania eksperymentalne obrazujące skuteczność komparatora. Dokładny opis znajduje się w rozdziale 3.6 niniejszej AWA
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywności, co jest zasadne ze względu na przewlekły charakter choroby.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo, jednakże ostatecznie użyteczności dotyczące stanów zdrowia oparto na założeniach.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	NIE	W analizach wnioskodawcy nie przedstawiono uzasadnienia dla wyboru konkretnego zestawu użyteczności spośród odnalezionych.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili deterministyczną, jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

4.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Struktura modelu w wystarczający sposób oddaje przebieg modelowanego problemu zdrowotnego.

Wybrana technika analityczna (kosztów-użyteczności) pozwalała na porównanie terapii ekulizumabem do terapii podtrzymującej, przy jednoczesnym ograniczeniu wynikającym z dostępnych danych.

Poprawność przyjętej perspektywy, horyzontu i komparatora podano w rozdz. 4.3. niniejszej AWA.

4.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawca nie porównał stosowania technologii wnioskowanej do komparatora, ze względu na to, że nie istnieją badania eksperymentalne obrazujące skuteczność komparatora. Włączone do przeglądu publikacje wskazują na skuteczność ekulizumabu, jednakże nie obrazują jego przewagi nad BSC, ze względu na to, że są to badania jednoramienne.

Dane o skuteczności komparatora otrzymano w populacji najbardziej zbliżonej do wnioskowanej populacji w rejestrze *Noris 2010*, który wskazuje na wyższą efektywność komparatora w porównaniu do *Coppo 2010* i *Hovinga 2010*. Większość parametrów BSC została jednak oparta na tych dwóch rejestrach.

Wątpliwości budzi również sposób obliczania użyteczności poszczególnych stanów zdrowia. Wartości z początku badania zostały założone dla komparatora, a w przypadku ekulizumabu do wartości dla poszczególnych stanów dodano inkrement z końca badania. Takie podejście może powodować podwójne naliczanie korzyści ze stosowania ekulizumabu z jednej strony przez późniejsze przechodzenie do cięższych stanów zdrowia i z drugiej strony przez dodatkowy inkrement. Podobnie jak w przypadku skuteczności przewaga dotycząca jakości życia nie została udowodniona w badaniach eksperymentalnych.

Niepewnością obarczone są również oszacowane koszty BSC (niejasność co do kosztu i rozpowszechnienia wykonywania plazmaferezy wśród pacjentów w ramieniu komparatora). Należy jednak zwrócić uwagę, że nawet przy całkowitym pominięciu kosztów komparatora, ICUR wzrósłby jedynie o około 1 %.

Zastanawiające jest również uwzględnianie koniecznego do kwalifikacji do programu lekowego szczepienia jedynie w perspektywie wspólnej. Wątpliwości budzi fakt czy szczepienie takie w rzeczywistości byłoby finansowane przez pacjentów. Należy jednak zauważyć, że koszt tego szczepienia jest znikomy w porównaniu do kosztu leku.

4.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację zewnętrzną oraz próbę przeprowadzenia oceny konwergencji. Wnioskodawca opisuje przeprowadzenie walidacji zewnętrznej poprzez wykorzystanie danych z rejestrów oraz próby oceny konwergencji poprzez przegląd systematyczny analiz ekonomicznych, których nie odnaleziono jednak dla wnioskowanej populacji. Autorzy AE wnioskodawcy stwierdzili podobną śmiertelność w modelu w porównaniu do tych z rejestrów *Coppo 2010* i *Hovinga 2010*, a niższą w porównaniu do tej z rejestru *Noris 2010*.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

4.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników w sposób mogący zmienić wnioskowanie na temat opłacalności wnioskowanej technologii. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

4.4. Komentarz Agencji

Autorzy AE wnioskodawcy nie odnaleźli innych analiz ekonomicznych dotyczących stosowania ekulizumabu we wnioskowanym wskazaniu. Analitycy Agencji odnaleźli analizę Evidence Review Group 2013, która oceniała model przedstawiony przez wnioskodawcę i z racji tego założenia oraz wyniki AE wnioskodawcy są zbieżne z przedstawionymi w raporcie ERG. Autorzy rzeczzonego raportu również wskazywali na ograniczenia dotyczące prezentowanej różnicy w efektach pomiędzy ECU a BSC.

Za najistotniejsze ograniczenie analizy ekonomicznej wnioskodawcy należy uznać brak danych co do rzeczywistej skuteczności komparatora oraz danych długoterminowych dla ekulizumabu, co obarcza wartość ICUR dużą niepewnością.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet (AWB) i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

5.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy była ocena wpływu na budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) refundacji ekulizumabu (Soliris) w ramach programu lekowego w populacji pacjentów z aHUS.

Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie czasowym 2 lat.

W analizie rozpatrywano dwa scenariusze: obecny i nowy. W scenariuszu obecnym założono, że ekulizumab nie będzie finansowany ze środków publicznych, a pacjenci będą stosować leczenie podtrzymujące (BSC). W scenariuszu nowym przyjęto, że ekulizumab będzie finansowany ze środków publicznych w ramach wnioskowanego programu lekowego (bezpłatnie dla pacjenta) i będzie przejmował pacjentów dotychczas otrzymujących BSC (patrz tab. poniżej). Produkt leczniczy Soliris ma utworzyć odrębną grupę limitową.

Tabela 22. Podział analizowanej populacji w poszczególnych scenariuszach

Scenariusz	Ekulizumab	BSC
aktualny	0%	100%
nowy (w obu latach)		

*podano odpowiednio dla wariantu podstawowego oraz w nawiasach dla wariantów skrajnych.

W analizie uwzględniono wariant podstawowy, minimalny i maksymalny, które różniły się między sobą liczbą populacji kwalifikującej się do leczenia ekulizumabem.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Liczebność populacji oszacowano na podstawie opinii ekspertów klinicznych.

W analizie wzięto pod uwagę bezpośrednie koszty medyczne: koszt ekulizumabu, jego podania, kwalifikacji do programu, szpicień, monitorowania leczenia, stanu zdrowia, wymiany osocza (plazmaferezy).

Koszt ekulizumabu oszacowano na podstawie danych wnioskodawcy. Zużycie opakowań leku obliczono w oparciu o opinie eksperckie i dane z ChPL. „W modelu założono, że nowi pacjenci dołączają do fazy leczenia początkowego w połowie roku, więc otrzymają tylko połowę wartości z pełnego roku leczenia początkowego. Pacjenci z fazy leczenia podtrzymującego otrzymają pełny rok leczenia”. Takie postępowanie autorzy AWB wnioskodawcy argumentowali tym, że pacjenci są włączani do programu stopniowo, w sposób liniowy. Ponadto przyjęto, że nie ma możliwości przerwania leczenia.

Tabela 23. Zużycie ekulizumabu

Podgrupy pacjentów ze względu na wagę	Odsetek pacjentów wg masy ciała (rok I i II)	Dawki nowych pacjentów (0,5 roku)	Dawki pacjentów leczonych podtrzymująco (cały rok)
Dawka jak dla dzieci o wadze 5-10 kg		10	18
Dawka jak dla dzieci o wadze 10- <20 kg		15	26
Dawka jak dla dzieci o wadze 20- <30 kg		28	52
Dawka jak dla dzieci o wadze 30- <40 kg		40	78
Dawka jak dla dorosłego pacjenta (≥40 kg)		56	104
Roczne zużycie fiolek przez pacjentów (średnia ważona odsetkiem pacjentów z poszczególnych podgrup wagowych)			

Koszt kwalifikacji do programu lekowego, koszt podania i monitorowania leczenia obliczono w oparciu o dane z zarządzenia NFZ 21/2015/DGL i informatora o umowach NFZ. W koszcie kwalifikacji uwzględniono wartość

świadczenia: kwalifikacja i weryfikacja leczenia w chorobach ultrazadkich. Przyjęto, że podanie ekulizumabu będzie odbywać się w ramach hospitalizacji (na podstawie opinii 2 ekspertów klinicznych). W koszcie tym uwzględniono dwa świadczenia: hospitalizację w ramach programu u dorosłych i hospitalizację w ramach programu u dzieci oraz odsetek dorosłych i dzieci z aHUS (wg opinii ekspertów klinicznych). Oszacowanie kosztów monitorowania leczenia ekulizumabem pacjentów w ramach programu lekowego oparto na średnim koszcie monitorowania chorób ultrazadkich z innych programów lekowych.

Pomimo uwzględniania kosztów szczepień przeciwko *Neisseria meningitidis* z perspektywy NFZ nie są one ponoszone (koszt wynosi 0 zł), ponieważ w Polsce szczepionki te nie są refundowane.

Koszty stanu zdrowia dla pacjentów leczonych ekulizumabem lub BSC oszacowano jako średnią kosztów poszczególnych stanów zdrowia (bez PChN, PChN 1-2, PChN 3-4, SNN, przeszczep nerki i PChN 3 po udanym przeszczepieniu) ważoną odsetkiem pacjentów z danych stanów zdrowia według modelu ekonomicznego (dane z dwóch pierwszych lat). Koszty poszczególnych stanów zdrowia oszacowano na podstawie opinii ekspertów klinicznych, zarządzeń NFZ 79/2014/DSOZ, 51/2014/DSOZ, 81/2014/DSOZ i informatora o umowach NFZ. Uwzględniono w nich głównie koszty wizyt specjalistycznych, innych leków, w tym hipotensyjnych czy immunosupresyjnych, dializ, przeszczepu.

Tabela 24. Średni odsetek osób w poszczególnym stanie zdrowia wg modelu ekonomicznego

Średni odsetek osób w poszczególnym stanie	Bez PChN	PChN 1-2	PChN 3-4	SNN	Przeszczepienie	PChN 3 po udanym przeszczepieniu
Ekulizumab	1%	27,6%	50,3%	21,1%	0%	-
BSC	0%	4,1%	40,3%	42%	11,6%	2%

Koszty plazmaferezy obliczono w oparciu o zarządzenie NFZ 81/2014/DSOZ i informator o umowach NFZ. Założono, że pacjenci we wszystkich stanach zdrowia otrzymują 7,9 sesji plazmaferezy na jednego pacjenta w ciągu 6 miesięcy (na podstawie opinii ekspertów). Koszt wymiany osocza pomnożono przez średni odsetek pacjentów z poszczególnych stanów zdrowia, z wyłączeniem stanu transplantacja, wg modelu ekonomicznego, tak aby uzyskać średni ważony koszt.

W analizie ryzyko zgonu pod koniec każdego roku różniło się w zależności od zastosowanego leczenia. Na podstawie 4 badań założono, że pacjenci leczeni ekulizumabem mają wskaźnik śmiertelności jak w populacji ogólnej (wg danych GUS – tablice przeżycia dla 28 letniego pacjenta). U pacjentów otrzymujących BSC (przed dostępnością ekulizumabu) roczne prawdopodobieństwo śmiertelności przyjęto w oparciu o badanie *Coppo 2010*, (w którym u 214 pacjentów stwierdzono śmiertelność równą 11,7% przy średniej obserwacji trwającej 17,8 miesiąca), czyli ok 8%.

5.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Poniżej podano liczebności populacji w wariantach podstawowym, a w nawiasach w wariantach skrajnych (odpowiednio minimalnym i maksymalnym).

Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Warto zauważyć, że w poniższych oszacowaniach wnioskodawcy uwzględniono populację z aHUS, czyli szerszą niż ta wnioskowana. Tym samym w scenariuszu aktualnym [] pacjentów przyjmuje BSC odpowiednio w dwóch, kolejnych latach analizy. Natomiast w scenariuszu nowym ekulizumab otrzymuje []

chorych, a BSC przyjmuje pacjentów odpowiednio w dwóch kolejnych latach analizy.

W związku ze zidentyfikowanym błędem w poniższych wynikach wnioskodawcy uwzględniono prawidłowy koszt monitorowania leczenia ekulizumabem, zgodnie z opisem analizy. Niniejszy błąd miał marginalny wpływ na koszty inkrementalne (wzrost o 0,007%).

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)	
	I rok	II rok
Scenariusz istniejący (aktualny)		
Koszty wnioskowanego leku	0	0
Koszty pozostałe	3 197 858	3 740 411
Koszty sumaryczne	3 197 858	3 740 411
Scenariusz nowy		
Koszty wnioskowanego leku	18 069 677	37 220 578
Koszty pozostałe	1 546 778	2 141 606
Koszty sumaryczne	19 616 455	39 362 184
Koszty inkrementalne		
Koszty wnioskowanego leku	18 069 677	37 220 578
Koszty pozostałe	1 651 080	1 598 805
Koszty sumaryczne	16 418 597	35 621 773

Według obliczeń wnioskodawcy objęcie finansowaniem ekulizumabu w ramach programu lekowego leczenia pacjentów z aHUS spowoduje dodatkowe koszty z perspektywy NFZ w wysokości 16,42 mln zł w I roku i 35,62 mln zł w II roku analizy.

5.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Warto jednak zauważyć, że oparto się na najniższym poziomie dowodów naukowych – opinii 2 ekspertów klinicznych. Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję wskazał podobną liczbę osób, które będą się kwalifikowały do wnioskowanej technologii lekowej (patrz tab.8).
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca wybór długości horyzontu czasowego (2 lata) argumentował czasem obowiązywania decyzji refundacyjnej oraz założeniem o osiągnięciu w tym czasie stanu równowagi na rynku. Poinformował, że jest on zgodny z rozporządzeniem ws wymagań minimalnych i polskimi wytycznymi HTA.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Warto jednak zauważyć, że oparto się na najniższym poziomie dowodów naukowych – opinii 2 ekspertów klinicznych.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Jako komparator we wszystkich trzech analizach HTA wskazano terapię podtrzymującą. Warto jednak zauważyć, że w AKL wnioskodawcy komparator określono, m.in. jako wlewy i/lub wymiana osocza. Natomiast w AE i AWB wnioskodawcy nie uwzględniono wlewów osocza (ograniczenia takiego postępowania opisano w roz. 6.3.1. niniejszej AWA).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Nie dotyczy	Udostępnione dane NFZ nie pozwalają na odpowiedź na niniejsze pytanie.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	We wniosku wskazano mniejszy roczny poziom dostaw leku niż to wynika z oszacowań w modelu finansowym (o ok 17% w I roku i 11% w II roku w wariancie podstawowym).
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek ma być dostępny w ramach programu lekowego, czyli będzie bezpłatny dla pacjenta.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca wskazał, że nie zachodzą okoliczności z art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji, a w związku z brakiem technologii, która oferuje uzyskanie podobnego/dodatkowego efektu zdrowotnego zachodzą okoliczności art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy o refundacji.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK/?	Przeprowadzono analizę wariantów skrajanych (testowano liczbę pacjentów). Warto jednak zauważyć, że nie poddano analizie innych niepewnych parametrów, np. zużycia leku.

Ograniczenia wg autorów analizy wnioskodawcy

„Brak jasnych danych dotyczących szacowanej liczby pacjentów kwalifikujących się w Polsce do leczenia ekulizumabem w kolejnych latach.”

5.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Model finansowy zbudowano prawidłowo. Jego głównym ograniczeniem były niepewne dane wejściowe, które posłużyły do wyliczenia zużycia ekulizumabu (tj. odsetki pacjentów z masą ciała określoną w ChPL Soliris) czy kosztu stanów zdrowia (tj. rozkład pacjentów z poszczególnymi stanami zdrowia dla terapii podtrzymującej).

Niepewne były również niektóre założenia. W analizie przyjęto, że nowi pacjenci będą włączani do programu lekowego sukcesywnie, więc będą przyjmować ekulizumab tylko przez pół roku (dotyczy to zarówno pierwszego, jak i drugiego roku). O ile takie podejście jest prawdopodobne w kolejnych latach finansowania programu, o tyle wydaje się, że w pierwszym roku jego funkcjonowania zdiagnozowani chorzy, kwalifikujący się do tego leczenia będą włączani szybciej (zaraz po jego uruchomieniu). Podejście przyjęte w analizie wnioskodawcy nie jest konserwatywne z punktu widzenia interwencji i może zaniżyć zużycie leku.

W modelu finansowanym założono także, że odsetek pacjentów z masą ciała >40 kg będzie odpowiadał pacjentom dorosłym, tym samym wartość ta może być niedoszacowana, gdyż osoby z populacji pediatrycznej również mogą osiągać wagę >40 kg.

W analizie wnioskodawcy nie uwzględniono kosztów wlewu osocza w ramach terapii wspomagającej. Komparator zdefiniowany przez wnioskodawcę zawierał m.in. wlewy osocza i/lub wymianę osocza. Ponadto ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję, wskazał stosowanie cyklicznych wlewów osocza oraz powtarzalne plazmaferezy jako leczenie, które może być zastąpione przez ekulizumab. Podobnie dane NFZ wskazywały, że pacjenci przyjmowali plazmaferezę, plazmaferezę z wlewami osocza lub wlewy osocza. Tym samym postępowanie przyjęte przez wnioskodawcę zawyża koszty terapii wspomagającej.

Powyższe niepewności nie były testowane w analizie wrażliwości wnioskodawcy. W związku z czym w obliczeniach własnych Agencji przeanalizowano możliwy wpływ alternatywnych, dostępnych wartości na wyniki końcowe.

Według ChPL „uzupełniające podanie produktu Soliris jest konieczne podczas równoczesnego leczenia z zastosowaniem osocza (plazmafereza lub przetaczanie osocza lub infuzja świeżego, mrożonego osocza).” W analizie wnioskodawcy nie odniesiono się do tej kwestii.

Poza tym dane kosztowe były aktualne na dzień przeprowadzania oceny (z wyjątkiem zmiany taryfy hemodializy, która powodowała marginalny wzrost kosztów inkrementalnych $\leq 0,01\%$). Walidacja modelu pozwoliła na odnalezienie błędu ekstrakcji (koszt monitorowania w modelu podano jako 2 226,25 zł, a w opisie analizy 2 337,64 zł), który jednak nie powodował zmiany wnioskowania (marginalnie zwiększał koszty inkrementalne o 0,007%).

Warto zwrócić uwagę, że część danych wejściowych do modelu, nie obliczono od podstaw, tylko posłużono się już wyliczonymi wartościami. Takie postępowanie czasem utrudniało weryfikację, szczególnie w sytuacji rozbieżności danych między modelem a opisem analizy (np. koszt monitorowania w modelu).

Ponadto miejscami opis analizy był niejasny, podano np. że „do momentu rozpoczęcia terapii ekulizumabem pacjenci będą leczeni najlepszą terapią podtrzymującą.” Jednak takie podejście nie zostało zaimplementowane do modelu finansowego.

Zauważono także niejasności/rozbieżności danych epidemiologicznych opisanych w analizie/modelu finansowym, a tymi udostępnionymi Agencji w kalkulatorze 08. CostCalc for aHUS 03Oct2106_Final (pozyskane od ekspertów klinicznych).

Należy również zauważyć, że w analizie rozpatrywano sytuację wejścia do refundacji wnioskowanej technologii lekowej w latach 2016-2017. Natomiast biorąc pod uwagę datę zakończenia niniejszej oceny ewentualne finansowanie przedmiotowego produktu jest możliwe od 2017 r. Tym samym przesunie się horyzont czasowy analizy na lata 2017-2018. Z tego też powodu w 2018 r., zgodnie z założeniami wnioskodawcy, wzrośnie liczba pacjentów, kwalifikujących się do leczenia ekulizumabem (do ok 30) oraz dodatkowe koszty związane z jego refundacją z perspektywy NFZ (w analizie podstawowej wielkościami powinny one odpowiadać obliczeniom dla II roku w wariantach maksymalnych).

5.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W poniższych wynikach wnioskodawcy uwzględniono prawidłowy koszt monitorowania leczenia ekulizumabem, zgodnie z opisem analizy.

Tabela 28. Analiza wariantów skrajnych

Warianty analizy	Perspektywa NFZ (bez RSS)	
	I rok	II rok
Koszty inkrementalne		
Wariant podstawowy	16 418 597	35 621 773
Wariant minimalny	13 125 455	28 784 446
Wariant maksymalny	19 928 454	42 868 599

Według obliczeń wnioskodawcy objęcie finansowaniem ekulizumabu w ramach programu lekowego leczenia pacjentów z aHUS spowoduje dodatkowe koszty z perspektywy NFZ od 13,13 do 19,93 mln zł w I roku i od 28,78 do 42,87 mln zł w II roku analizy.

5.3.3. Obliczenia własne Agencji

W poniższych wynikach uwzględniono prawidłowy koszt monitorowania leczenia ekulizumabem (2 337,64 zł), zgodnie z opisem analizy.

W związku z niepewnością danych wejściowych do modelu przetestowano ich wartości alternatywne:

- 1) odsetki masy ciała pacjentów z wnioskowanej populacji określone przez eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję:
 - osoby z masą ciała między 5 a ≤ 10 kg: 9,52%,
 - osoby z masą ciała między 10 a ≤ 20 kg: 9,52%,
 - osoby z masą ciała między 20 a ≤ 30 kg: 19,04%
 - osoby z masą ciała między 30 a ≤ 40 kg: 9,52%,

- osoby z masą ciała >40 kg: 52,38%.
- 2) zużycie ekulizumabu w I roku analizy, przy założeniu że pacjenci przyjmują lek przez cały rok (65 dawek i 27 podań leku), założenia dla II roku pozostały takie same jak w analizie wnioskodawcy.
- 3) koszty plazmaferezy zamieniono na koszty plazmaferezy i/lub przetoczenia osocza, które oszacowano na podstawie danych NFZ z I połowy 2016 r. (11 665,95 zł).

Ponadto przetestowano założenie wnioskodawcy (którego nie zaimplementowano w jego modelu), że do momentu rozpoczęcia terapii ekulizumabem pacjenci będą leczeni terapią podtrzymującą.

Tabela 29. Jednoczynnikowa analiza wrażliwości Agencji

Warianty analizy	Perspektywa NFZ (bez RSS)	
	I rok	II rok
Koszty inkrementalne		
Wariant podstawowy	16 418 597	35 621 773
Alternatywne odsetki masy ciała	20 200 147	43 809 455
Alternatywne zużycie leku w I roku	33 134 747	35 621 773
Uwzględnienie w kosztach plazmaferezy także kosztów przetoczenia osocza	17 043 681	36 333 594
Założenie o otrzymywaniu BSC do czasu refundacji ekulizumabu	17 394 134	35 834 458

Największy wpływ na wyniki analizy wnioskodawcy miał wzrost zużycia ekulizumabu w I roku finansowania oraz zastosowanie alternatywnych danych dotyczących masy ciała pacjentów, co powodowało wzrost wydatków z perspektywy NFZ do wartości 33,13 mln zł w I roku i do 43,81 mln zł w II roku.

5.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem do finansowania wnioskowanej technologii medycznej. Bez względu na niepewności wynikające z przyjętych przez wnioskodawcę założeń czy braku wiarygodnych danych (które omówiono w roz. 6.3.1. niniejszej AWA) objęcie refundacją ekulizumabu we wnioskowanej populacji spowoduje dodatkowe koszty z perspektywy NFZ najprawdopodobniej w wysokości kilkudziesięciu milionów złotych rocznie.

6. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej było „zapropozowanie rozwiązania, którego wprowadzenie pozwoli zwolnić środki finansowe w wysokości odpowiadającej zwiększeniu kosztów wynikającym z finansowania ekulizumabu (Soliris) w kolejnych latach.”

W ramach tej analizy zaproponowano rozwiązanie polegające na wprowadzeniu generycznych odpowiedników następujących leków: etanercept (Enbrel; grupa limitowa 1050.2), rytuksymab (MabThera; grupa limitowa 1035.0), trastuzumab (Herceptin; grupa limitowa 1082.0). Wybór ww. produktów leczniczych wynikał z terminów wygaśnięcia ochrony patentowej dla tych substancji (odpowiednio w lutym 2015, listopadzie 2013 i lipcu 2014), dzięki czemu oszczędności będą mogły być generowane od 2015 r.

Zgodnie z art 13 pkt 6 ustawy o refundacji leków przyjęto założenie, że urzędowa cena zbytu pierwszego nowego odpowiednika w grupie limitowej nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedyne go odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. W związku z czym wprowadzenie tańszych generycznych odpowiedników spowoduje 25% redukcję ceny wszystkich leków refundowanych w obrębie grupy limitowej.

Analizę wykonano z perspektywy NFZ w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Założono stabilność uwolnionych środków w nadchodzących latach. Ze względu na brak wpływu zaproponowanego rozwiązania na inne obszary opieki zdrowotnej, symulację przeprowadzono biorąc pod uwagę jedynie koszty leków. Roczne koszty refundacji przyjęto zgodnie z komunikatem DGL za 2014 r. (za okres I-XII).

Tabela 30. Wyniki analizy racjonalizacyjnej

Perspektywa NFZ	I rok	II rok
Łączne koszty refundacji leków oryginalnych	523 427 097	523 427 097
Łączne koszty refundacji leków, po wprowadzeniu leków generycznych	456 858 651	456 858 651
Oszczędności	66 568 446	66 568 446

Oszacowane oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników generycznych dla etanerceptu, rytuksymabu i trastuzumabu kompensują dodatkowe wydatki budżetowe związane z finansowaniem leczenia ekulizumabem u pacjentów z aHUS.

Aktualizacja ww. wyników o komunikat DGL za 2015 r. powodowała zwiększenie potencjalnych oszczędności, wynikających z wprowadzenia ww. rozwiązania, do 119 738 911 zł., ponieważ w okresie tym zrefundowano łącznie więcej opakowań rozpatrywanych leków niż w 2014 r. Ponadto warto zauważyć, że od lipca 2016 r. są już refundowane odpowiedniki etanerceptu. W związku z czym ograniczenie rozwiązania zaproponowanego przez wnioskodawcę jedynie do rytuksymabu i trastuzumabu, spowodowałoby zmniejszenie potencjalnych oszczędności do 52 131 270 zł. Mimo to wartość ta nadal kompensowałaby wydatki oszacowane w AWB wnioskodawcy w związku z refundacją ocenianej technologii lekowej

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Oceniany projekt programu lekowego jest nowo utworzonym programem.

Wg ChPL Soliris osoby w wieku poniżej 18 lat należy zaszczepić przeciwko *Haemophilus influenzae* i przeciwko zakażeniom pneumokokami, przy czym w każdej grupie wiekowej należy ściśle stosować się do krajowych zaleceń dotyczących szczepień. W związku z czym warto byłoby dodać te szczepienia do kryteriów włączenia do programu.

Proponuje się dodanie wyników testu Coombsa oraz zmiany edytorskie (tak by po stanie zdrowia w nawiasie podano zwięźle jego definicję) w kryteriach włączenia do programu w części 1a, tj.: trombocytopenia (liczba płytek $<150 \times 10^9/L$ lub $> 25\%$ spadek w stosunku do stanu wyjściowego) oraz hemoliza (podwyższone stężenie LDH lub rozpad krwinek czerwonych (obecność schistocytów) lub niskie stężenie haptoglobiny lub anemia hemolityczna z negatywnym bezpośrednim testem Coombsa) [Campistol 2015].

Warto też mieć na uwadze, że aktualnie trwają badania dotyczące długookresowego stosowania ekulizumabu czy bezpieczeństwa przerywania tego leczenia, w związku z czym do tych kwestii będzie można się odnieść dopiero po publikacji tych wyników³. W raporcie oceniającym EMA zwracała także uwagę na pewne obawy wynikające z relatywnie wysokiej, zatwierdzonej dawki leku, jednocześnie zalecając podmiotowi odpowiedzialnemu dalsze badania mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leku w niższych dawkach niż zarejestrowane [EMA 2011].

³ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02574403?term=eculizumab&rank=14>
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01522183?term=eculizumab&rank=63>
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01522170?term=eculizumab&rank=57>

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Soliris (ekulizumab) we wskazaniu aHUS przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dnia 19-20.09.2016 r. (zaktualizowano 24.10.2016 r.) przy zastosowaniu słowa kluczowego: Soliris lub eculizumab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne i 5 rekomendacji negatywnych (przy czym 2 z nich w kolejnych latach zmieniono na pozytywne). W rekomendacjach pozytywnych zwrócono głównie uwagę na status leku sierocego, skuteczność terapii ekulizumabem czy brak alternatywnych terapii lekowych. Jednocześnie podkreślono potrzebę dostarczenia dodatkowych danych dotyczących efektywności klinicznej leku, w tym długookresowych oraz ustalenia warunków, które spowodują obniżenie kosztów tej terapii. W rekomendacjach negatywnych zwrócono przede wszystkim uwagę na niepewności analizy ekonomicznej i niewystarczające uzasadnienie kosztów terapii lub niemożliwość określenia klinicznej korzyści ekulizumabu, ze względu na brak danych lub ograniczenia tych dostępnych. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 31. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Soliris we wskazaniu: aHUS

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
NICE 2015	<p>Ekulizumab, w obrębie dopuszczenia do obrotu, jest rekomendowany do finansowania w leczeniu aHUS, tylko pod warunkiem wystąpienia wszystkich z następujących:</p> <ul style="list-style-type: none"> - koordynowania wykorzystania ekulizumabu przez centra eksperckie, - systemu kontroli, żeby rejestrować liczbę osób z diagnozą aHUS i liczbę tych, którzy dostali ekulizumab, wraz z dawką i trwaniem leczenia, - narodowego protokołu do rozpoczynania i kończenia terapii ekulizumabem ze względów klinicznych, - programu badawczego z solidną metodą oceny w przypadku zakończenia leczenia lub możliwej zmiany dawki. <p>Długookresowy wpływ na budżet ekulizumabu w ww. wskazaniu jest niepewny, ale będzie znaczny. Angielski NHS i firma (Alexion Pharma UK) powinni ustalić jakie okoliczności mogą przyczynić się do obniżenia kosztów ekulizumabu dla NHS.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Ekulizumab reprezentuje ważną opcją terapeutyczną oraz skutecznie zmniejsza aktywność m kroangiopatii zakrzepowej i poprawia funkcje nerek u większości pacjentów z aHUS. Stosowanie ekulizumabu miałyby znaczną wartość dla tych pacjentów, ale trzeba świadomie ustalić warunki, w których koszt dla NHS byłby rozsądny. Nie przedstawiono wystarczającego uzasadnienia wysokich kosztów ekulizumabu na pacjenta lub całkowitych kosztów ekulizumabu w odniesieniu do tego co można byłoby przewidzieć jako rozsądne w kontekście wysokospecjalistycznej opieki.</p>
SMC 2016	<p>Po przeprowadzeniu pełnej oceny w ultra-sierocym procesie ekulizumab (Soliris) nie jest rekomendowany w obrębie szkockiego NHS w leczeniu dorosłych i dzieci z aHUS.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Cztery badania otwarte fazy II wykazały korzystny efekt leczniczy ekulizumabu w parametrach hematologicznych, funkcji nerek i zdarzeniach mikroangiopatii zakrzepowej. W dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny dokumentach nie przedstawiono wystarczająco solidnej analizy ekonomicznej, w dodatku uzasadnienie kosztów leczenia, związanych z efektem zdrowotnym, nie było wystarczające do uzyskania akceptacji SMC. Przy wydawaniu decyzji wzięto pod uwagę opinię pacjenta i lekarza.</p>
SMC 2012	<p>Z powodu niezłożenia wniosku refundacyjnego przez podmiot odpowiedzialny ekulizumab (Soliris) nie może być rekomendowany do stosowania w obrębie szkockiego NHS.</p>
AWMSG 2015	<p>Ekulizumab jest rekomendowany do stosowania w obrębie walijskiego NHS, w oparciu o przyjętą i zaimplementowaną rekomendację NICE 2015.</p>

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
AWMSG 2013	Z powodu niezłożenia wniosku refundacyjnego przez podmiot odpowiedzialny ekulizumab (Soliris) nie może być zatwierdzony do stosowania w obrębie walijskiego NHS.
CDEC 2013	Ekulizumab (Soliris) nie jest rekomendowany do umieszczenia na liście leków refundowanych*. <u>Uzasadnienie:</u> Dwa niekontrolowane prospektywne badania miały kilka ważnych ograniczeń obejmujących brak jasnych kryteriów diagnostycznych dla aHUS, brak grupy porównawczej do oceny różnic w wynikach leczenia, krótki okres obserwacji oraz brak danych dotyczących klinicznie istotnych punktów końcowych dla pacjentów z aHUS. W związku z powyższym kliniczna korzyść ekulizumabu nie może być właściwie ustalona.
HAS 2012	Ekulizumab (Soliris) jest rekomendowany do włączenia na listę leków refundowanych, zatwierdzonych do stosowania w szpitalnictwie i różnych publicznych instytucjach we wskazaniu i dawce zgodnych z rejestracją**. Prośba o badanie: Komitet Przejrzystości chciałaby zebrać dodatkowe dane w leczeniu pacjentów z aHUS. Zaleca się wykorzystanie istniejących rejestrów (szczególnie rejestru dla mikroangiopatii zakrzepowej). W szczególności oczekuje się danych dotyczących kryteriów zakończenia i potencjalnego wznowienia terapii produktem Soliris. Zastosowanie ekulizumabu poza wskazaniem rejestracyjnym powinno być również opisane i określono ilościowo. Komitet oczekuje na ostateczne wyniki z badań (C08-002 i C08-003), w których okres obserwacji był dłuższy niż 26 tygodni. <u>Uzasadnienie:</u> Rzeczywista korzyść (SMR) ekulizumabu jest istotna w leczeniu pacjentów z aHUS. Wskaźnik skuteczności/bezpieczeństwa jest wysoki. Terapię stosuje się w I linii leczenia i nie ma alternatywnych produktów leczniczych. Produkt leczniczy Soliris jest lekiem sierocym, który dostarcza ważnej poprawy w rzeczywistej korzyści (IAB II) w porównaniu z terapią standardową u pacjentów z aHUS.
PBAC 2014a****	Ekulizumab (Soliris) jest rekomendowany do wpisania do programu leków wysokospecjalistycznych na zasadzie jego dostępności jedynie za pomocą specjalnych ustaleń***. <u>Uzasadnienie:</u> PBAC był usatysfakcjonowany, że ekulizumab wykazał u niektórych pacjentów istotną poprawę w skuteczności nad leczeniem podtrzymującym, tj. u pacjentów z aktywną, postępującą mikroangiopatią zakrzepową podczas ostrego zdarzenia aHUS i u których nie ma progresji do schyłkowej niewydolności nerek (np. więcej niż 4 miesiące na dializach lub dla przeważających pacjentów na przewlekłych dializach wykazanie całkowitej korzyści z leczenia ekulizumabem tej choroby i że prawdopodobnie będzie technologią opłacalną u pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź na leczenie (podmiot odpowiedzialny zobowiązał się do sfinansowania programu zbierającego dane, aby móc rozwiązać istniejące niepewności).
PBAC 2013	Ekulizumab (Soliris) nie jest rekomendowany do umieszczenia w programie wysokospecjalistycznych leków lub włączenia do programu leków ratujących życie w leczeniu aHUS. <u>Uzasadnienie:</u> Niepewność dotycząca klinicznej efektywności i nieakceptowalnego współczynnika kosztów-efektywności w leczeniu osób nowozdiagnozowanych i z przewlekłym aHUS oraz u pacjentów z przeszczepem nerek, aby uniknąć nerkowej i pozanerkowej mikroangiopatii zakrzepowej czy utraty przeszczepu. aHUS jest rzadką i klinicznie zdefiniowaną chorobą, ale PBAC nie zgadza się, że ekulizumab jest sprawdzoną metodą terapeutyczną w wyżej zdefiniowanych grupach pacjentów. Informacje z wniosku nie przekonały PBAC, że choroba będzie identyfikowana z racjonalną diagnostyczną precyzją z zastosowaniem zaproponowanego algorytmu terapeutycznego i powiązanych badań. Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił wystarczająco akceptowalnych dowodów na to, że choroba istotnie skraca spodziewaną długość życia wraz z wiekiem oraz że zastosowanie leku pozwoli na znaczne wydłużenie długości życia. Ponadto wymiana/infuzje osocza, dializy i/lub przeszczepienie nerki są nielekowymi metodami, właściwymi i opłacalnymi w tym wskazaniu.

* W 2015 r. biorąc pod uwagę jakość dostępnych dowodów naukowych CDEC nie zmienił rekomendacji z 2013 r. dotyczącej ekulizumabu. Chociaż pewne długookresowe dane stały się dostępne od wykonania oryginalnego przeglądu przez CDEC dla ekulizumabu w aHUS, znacznie niepewna pozostała kliniczna korzyść długoterminowa. Dodatkowo ekulizumab związany jest z bardzo wysokimi kosztami na pacjenta a jurysdykcja będzie potrzebować ustalenia możliwych kosztów podjęcia decyzji i planu leku oraz zrównoważonego systemu opieki zdrowotnej podczas podejmowania decyzji o wprowadzeniu na listę leków refundowanych tego leczenia [CDEC 2015].

** W 2013 r. wykonano aktualizację wartości docelowej populacji w aHUS. Komitet Przejrzystości podkreślił potrzebę dodatkowych danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Soliris w leczeniu aHUS oraz odnoszących się do kryteriów zaprzestania terapii [HAS 2013].

*** W sierpniu 2014 r. PBAC przygotował zalecenia dla Ministra Zdrowia dotyczące kryteriów rozpoczynania i kontynuowania leczenia ekulizumabem, a także czasu trwania terapii i ponownego jej rozpoczynania. Biorąc pod uwagę dostępne dane zaproponował żeby, po 12 miesiącach wstępnego leczenia ekulizumabem pacjenci mogli je kontynuować, jeżeli zarówno mają nadal odpowiedź na leczenie, jak i ograniczoną rezerwę narządów (albo kardiomiopatia – frakcja wyrzutowej lewej komory <40%, ciężkie zaburzenia neurologiczne, żołądkowo-jelitowe, czy płuc związane z mikroangiopatią zakrzepową albo przewlekłą chorobę nerek stopnia 4 lub 5). PBAC zwrócił uwagę, że nie wiadomo czy jakkolwiek poprawa związana jest z kontynuowaniem podawania ekulizumabu przez 2 lata czy oznacza korzyść z terapii w ciągu pierwszych 6-12 miesięcy [PBAC 2014b].

**** wniosek refundacyjny dotyczył dwóch odrębnych grup pacjentów: pacjenci z aktywną, progresywną mikroangiopatią zakrzepową podczas ostrego zdarzenia aHUS, którzy nie mają progresji do schyłkowej niewydolności nerek oraz pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek lub na dializach, którzy mają pozanerkową mikroangiopatię zakrzepową lub nadają się do przeszczepienia nerki.

Ponadto na stronie holenderskiego Zorginstituut Nederland odnaleziono również informację o trwającym procesie oceny produktu leczniczego Soliris w aHUS, którego wyniki mają zostać opublikowane w listopadzie 2016 r. [ZN 2016].

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 32. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	brak ograniczeń refundacji	nie
Belgia	95%	z wyjątkiem aHUS z występującą mutacją DGKE	nie
Bułgaria	niedostępny na rynku	nd	nd
Chorwacja	cena niedostępna publicznie	brak ograniczeń refundacji	nie
Cypr	cena niedostępna publicznie	brak ograniczeń refundacji	nie
Czechy	cena niedostępna publicznie	brak ograniczeń refundacji	nie
Dania	100%	brak ograniczeń refundacji	nie
Estonia	cena niedostępna publicznie	brak ograniczeń refundacji	nie
Finlandia	100%	brak ograniczeń refundacji	nie
Francja	100%	brak ograniczeń refundacji	nie
Grecja	cena niedostępna publicznie	brak ograniczeń refundacji	nie
Hiszpania	100%	brak ograniczeń refundacji	nie
Holandia	100%	brak ograniczeń refundacji	nie
Irlandia	100%	brak ograniczeń refundacji	nie
Islandia	100%	brak ograniczeń refundacji	nie
Liechtenstein	niedostępny na rynku	nd	nd
Litwa	cena niedostępna publicznie	brak ograniczeń refundacji	nie
Luksemburg	cena niedostępna publicznie	brak ograniczeń refundacji	nie
Łotwa	niedostępny na rynku	nd	nd
Malta	niedostępny na rynku	nd	nd
Niemcy	100%	brak ograniczeń refundacji	nie
Norwegia	100%	brak ograniczeń refundacji	nie
Portugalia	cena niedostępna publicznie	brak ograniczeń refundacji	nie
Rumunia	niedostępny na rynku	nd	nd
Słowacja	cena niedostępna publicznie	brak ograniczeń refundacji	nie
Słowenia	100%	brak ograniczeń refundacji	nie
Szwajcaria	wniosek ref. w trakcie oceny	nd	nd
Szwecja	100%	brak ograniczeń refundacji	nie
Węgry	cena niedostępna publicznie	brak ograniczeń refundacji	nie
Wielka Brytania	100%	brak ograniczeń refundacji	nie
Włochy	90,25%	brak ograniczeń w refundacji; 90,25% wynika z obowiązkowej 9,75% obniżki dla wszystkich leków	nie

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Soliris jest finansowany w 25 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %, jednakże w przypadku 10 krajów przedstawiono informację „cena niedostępna publicznie”. W Belgii finansowanie Solirisu jest ograniczone do postaci innych niż aHUS z mutacją DGKE. W żadnym kraju nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

10.1. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 33. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
<p>Prof. dr hab. n. med. Marcin Tkaczyk Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Nefrologii Dziecięcej</p>	<ul style="list-style-type: none"> • „jedyna dostępna bezpośrednia metoda hamowania układu dopełniacza u osób z permanentną jego aktywacją w wyniku wrodzonych lub nabytych zaburzeń; • mała inwazyjność; • niska liczba powikłań ze strony pacjenta; • skuteczność w zapobieganiu nawrotom choroby porównywalna lub większa niż dotychczas stosowane leczenie objawowe; • nowoczesność technologiczna rozwiązania; • zalecana metoda leczenia we wskazanych jednostkach chorobowych przez zespoły ekspertów w dziedzinie medycyny; • uniknięcie powikłań inwazyjnego leczenia objawowego stosowania dotychczas (wlewy świeżo mrożonego ludzkiego osocza, powtarzalne plazmaferezy lecznicze i transplantacja wątroby – w niektórych przypadkach), które mogą mieć kliniczne znaczenie dla pacjenta; • dotyczy niewielkiej liczby wyselekcjonowanych chorych a jest terapią ratującą życie i zdrowie” 	<p>„ponieważ jest to leczenie ratujące życie nie ma takich przyczyn”</p>	<p>„Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy jest chorobą ultra rzadką i niezwykle groźną dla zdrowia i życia chorych. Podawanie przeciwciała ekulizumab hamuje aktywację układu dopełniacza na etapie końcowym powodującym uszkodzenie komórek docelowych. Leczenie to jest wysokiej klasy leczeniem objawowym skutecznym bez względu na przyczynę, która spowodowała uruchomienie układu dopełniacza. Jako leczenie ratujące zdrowie i życie, nowoczesne, skuteczne, obciążone niską liczbą powikłań, powinno być finansowane ze środków publicznych. Zalecenia międzynarodowe z 2015 wyraźnie określają terapię mianem pierwszorazowej. Przeznaczone jest dla pacjenta z aHUS – nielicznej i wysoko wyselekcjonowanej grupy chorych, którzy powinni być leczeni skutecznie przy jak najmniejszej liczbie powikłań. Leczenie takie powinno być finansowane dopóki pacjent jego potrzebuje tzn. nawet do końca życia.</p> <p>W celu osiągnięcia dobrej dostępności i jak najlepszych rezultatów leczenia powinny być podjęte kroki, które zredukują bardzo wysokie koszty terapii oraz pozwolą usprawnić diagnostykę immunologiczną i genetyczną pacjentów, którzy powinni być kwalifikowani do takiego leczenia w formie przewlekłej (tzn. do końca życia)”</p>

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktu lekowego Soliris (ekulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg (10 mg/ml), kod EAN 5909990643776, w ramach programu lekowego „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D 59.3)” został przekazany do Agencji pismem z dnia 11.08.2016 r., znak PLA.4600.78.2016.8.KKU w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Produkt leczniczy Soliris nie był wcześniej przedmiotem prac Agencji.

Problem zdrowotny

Zespół hemolityczno-mocznicowy (HUS) to ciężka niedokrwistość hemolityczna o etiologii nieimmunologicznej, spowodowana mikroangiopatią zakrzepową z małopłytkowością, z dominującymi w obrazie klinicznym upośledzeniem czynności nerek. Zespół hemolityczno-mocznicowy jest wywoływany przez bakterie wytwarzające werotoksynę (enterokrwotoczny szczep *Escherichia Coli*, serotyp O157:H7 lub O104:H4 lub *Shigella*).

Atypowa postać HUS (aHUS) występuje w około 5-10% przypadków. U podłoża tej postaci choroby w ~60% przypadków leżą wrodzone mutacje genetyczne w obrębie alternatywnej drogi aktywacji dopełniacza. U ~40% przypadków przyczyna aHUS jest nieznana.

Zapadalność na HUS w krajach Europy Zachodniej i Ameryki Północnej szacuje się obecnie na 2-7/100 000. Atypowa postać HUS (aHUS) stanowi ok. 10% wszystkich HUS, w związku z czym roczna zapadalność na aHUS wynosi ~0,2-0,7/100 000. Nie ma opublikowanych danych dotyczących polskich wskaźników epidemiologicznych dotyczących aHUS.

Alternatywne technologie medyczne

W AKL wnioskodawcy wskazano, iż dotychczas dostępne metody leczenia aHUS mają charakter objawowy (BSC). Należą do nich:

- wymiany/wlewy osocza;
- dializy (hemodializy i dializy otrzewnowe);
- przeszczepy nerek.

Wymienione procedury nie zapobiegają wystąpieniu mikroangiopatii zakrzepowej. Uwzględnione przez wnioskodawcę technologie alternatywne są zgodne z zaleceniami przedstawionymi w rekomendacjach klinicznych. W rekomendacjach wydanych przed rejestracją leku Soliris we wnioskowanym wskazaniu, powyższe świadczenia były jedynymi metodami leczenia wymienianymi w publikacjach. Natomiast w dokumentach wydanych po rejestracji, zalecanym leczeniem I linii jest wnioskowana technologia lekowa. Zastosowanie świadczeń alternatywnych znajduje uzasadnienie w przypadku braku możliwości zastosowania ekulizumabu, lub gdy u pacjenta leczonego ekulizumabem wystąpi stan kliniczny wymagający leczenia objawowego.

Uwzględnione przez wnioskodawcę technologie alternatywne są również zgodne z opinią eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu systematycznego, do analizy włączono: 4 pierwotne prospektywne jednoramienne badania bez grupy kontrolnej (C08-002, C08-003, C10-003 i C10-004) oraz 1 obserwacyjne badanie retrospektywne (C09-001).

Uzyskane we włączonych do AKL wnioskodawcy wyniki wskazują na pozytywny wpływ ekulizumabu na przebieg aHUS m.in.: zmniejszenie ilości i wyleczenie mikroangiopatii zakrzepowej, poprawę jakości życia pacjentów oraz zmniejszenie ilości procedur BSC stosowanych u pacjentów w trakcie terapii ekulizumabem.

Wyniki badania C10-003, wykonanego na populacji pediatrycznej, są zbieżne z wynikami badań wykonanych na populacji mieszanej (C08-002 i C08-003) oraz dorosłych pacjentach (C10-004).

Wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania ekulizumabu jest obarczone ryzykiem ze względu na brak randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych. Nie ma badań porównujących wnioskowany produkt leczniczy z BSC. Dostępne badania zostały przeprowadzone na niewielkich grupach pacjentów, przez co nie było możliwe określenie subpopulacji odnoszących największe korzyści z leczenia (m.in. w zależności od

występujących mutacji genetycznych). Należy jednak zwrócić uwagę, iż liczebność badań można uzasadnić ultrazadkiem charakterem jednostki chorobowej.

Analiza bezpieczeństwa

We włączonych do AKL wnioskodawcy badaniach klinicznych łącznie raportowano wystąpienia 3 zgonów:

- 1 pacjent z badania C08-003 zmarł 1,9 r. od rozpoczęcia leczenia ekulizumabem (w trakcie okresu *follow-up*) z powodu powikłań w postaci krwotoku jelitowego;
- 2 pacjentów z badania C09-001 zmarło z powodu: udaru i rozwarstwienia tętnicy szyjnej.

Prawie wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniach dla aHUS zgłaszali zdarzenia niepożądane, lecz tylko niektóre z nich zostały uznane przez badaczy za związane z zastosowanym leczeniem. Nie zidentyfikowano różnic w bezpieczeństwie w obrębie różnych grup wiekowych (w tym u dzieci) lub w obrębie innych subpopulacji zidentyfikowanych w analizie.

We wszystkich włączonych do AKL wnioskodawcy badaniach klinicznych raportowano przerwanie leczenia ekulizumabem przez uczestniczących w nich pacjentów:

- w badaniu C08-002 (n=17) leczenie przerwało 6 osób;
- w badaniu C08-003 (n=20) leczenie przerwały 2 osoby;
- w badaniu C09-001 (n=30) leczenie przerwało 13 pacjentów;
- w badaniu C10-003 (n=22) leczenie przerwało 5 pacjentów;
- w badaniu C10-004 (n=41) leczenie przerwało 11 pacjentów;

Nie ma dostępnych dowodów naukowych pozwalających na wiarygodną ocenę profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii lekowej w długoterminowej obserwacji.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Autorzy analizy ekonomicznej wnioskodawcy jako cel wskazali ocenę ekonomiczną (analiza kosztów i konsekwencji) finansowania ekulizumabu (Soliris) w ramach nowo utworzonego programu lekowego w populacji chorych z aHUS. Ostatecznie przeprowadzili analizę kosztów-użyteczności modelem Markowa w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ oraz wspólnej (NFZ+pacjenta). Ekulizumab porównano z terapią standardową (podtrzymującą).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy oceniana technologia medyczna była skuteczniejsza i droższa od komparatora. Zarówno w analizie podstawowej, jak i w analizie wrażliwości ICUR przekraczał obowiązujący próg kilkanaście do kilkudziesięciu tysięcy.

Podstawowym ograniczeniem analizy był brak badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje, niska jakość dostępnych dowodów naukowy oraz brak badań długookresowych, przez co oszacowania ICUR obciążone są niepewnością.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem AWB wnioskodawcy była ocena wpływu na budżet NFZ refundacji ekulizumabu (Soliris) w ramach programu lekowego w populacji pacjentów z aHUS w 2-letnim horyzoncie czasowym.

W analizie porównano dwa scenariusze: obecny, w którym pacjenci stosują terapię podtrzymującą oraz nowy, w którym chorzy kwalifikujący się do programu lekowego będą otrzymywać refundowany ekulizumab, a pozostali pozostaną na terapii podtrzymującej.

W analizie populację z aHUS określono na [REDACTED], z czego ekulizumab miałby być stosowany [REDACTED] chorych w kolejnych, dwóch latach.

Według obliczeń wnioskodawcy w wariantie podstawowym finansowanie ekulizumabu w ramach przedmiotowego programu lekowego spowoduje dodatkowe koszty z perspektywy NFZ w wysokości 16,42 mln zł w I roku i 35,62 mln zł w II roku analizy, przy założeniu, że nowo włączani pacjenci są kwalifikowani do leczenia w połowie roku. W wariantach skrajnych wartości te wyniosły od 13,13 do 19,93 mln zł w I roku i od 28,78 do 42,87 mln zł.

Głównym ograniczeniem przedstawionych wyników były niepewne dane wejściowe/założenia, które mogły zaniżyć obliczone zużycie leku, a tym samym wydatki ponoszone przez NFZ. Wnioskodawca zwrócił także uwagę na niepewną liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia ekulizumabem w kolejnych latach

Uwagi do zapisów programu lekowego

Na podstawie ChPL Soliris proponuje się dodanie do kryteriów włączenia do programu obowiązkowego wykonywania szczepień przeciwko *Haemophilus influenzae* i przeciwko zakażeniom pneumokokami u osób w wieku poniżej 18 lat oraz wyników testu Coombsa przy charakterystyce hemolizy.

Ponadto proponuje się zmiany edytorskie w części dotyczącej kryteriów włączenia, tak by po stanie zdrowia (takim jak: trombocytopenia, hemoliza) podać w nawiasie zwięźłą ich charakterystykę. Jednocześnie według eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję, korekty językowej wymaga część dotycząca czasu leczenia w programie (leczenie powinno trwać do czasu podjęcia decyzji przez lekarza prowadzącego o wyłączeniu pacjenta lub po zaistnieniu kryteriów wykluczenia) i kryteriów wyłączenia (albo ciąża musi być bezwzględnym przeciwwskazaniem albo musi się znaleźć sformułowanie: „jeśli korzyść z zastosowania leku przeważa nad ryzykiem dla ciężarnej i płodu”).

Ze względu na trwające badania dotyczące długookresowego stosowania ekulizumabu czy bezpieczeństwa przerywania tego leczenia aktualnie trudno się odnieść do tych kwestii w programie lekowym.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku przeprowadzonego w Agencji wyszukiwania odnaleziono 9 rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Soliris w leczeniu aHUS z 6 krajów. Francuski HAS rekomendował refundację wnioskowanej technologii lekowej, ze względu na jego istotną rzeczywistą korzyść, status leku sierocego oraz brak alternatywnych produktów leczniczych. Angielski NICE, walijski AWMSG i australijski PBAC zalecali refundację niniejszej technologii lekowej pod określonymi warunkami dotyczącymi głównie prowadzenia i nadzorowania leczenia. NICE zaznaczył także, że należy ustalić warunki, które przyczynią się do zmniejszenia kosztów terapii dla płatnika. W rekomendacjach tych zwrócono głównie uwagę na skuteczność terapii ekulizumabem. Szkocki SMC i kanadyjski CDEC nie rekomendowali refundacji wnioskowanej technologii lekowej, ze względu na odpowiednio brak wiarygodnej analizy ekonomicznej i niewystarczające uzasadnienie kosztów leczenia lub ograniczenia dostępnych danych, co uniemożliwiało określenie klinicznej korzyści ekulizumabu

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Cataland S, Feldkamp T, Bedrosian C, et al. Eculizumab is an Effective Treatment for Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Pediatric and Adult Patients with or without Identified Genetic Complement Mutations or Complement Factor H Autoantibodies. Presented at the 2014 Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH) 2014, San Francisco, December 7, 2014. Abstract 2789;
- Cataland 2014
- 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.
- Coppo 2010
- Delmas Y, Loirat C, Muus P, Legendre CM, Douglas K, Hourmant M, Herthelius BM, Trivelli A, Goodship T, Remuzzi G, Bedrosian CL, Licht C. Eculizumab (ECU) in atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) patients (Pts) with long disease duration and chronic kidney disease (CKD): sustained efficacy at 3 years [abstract SA-PO850]. J Am Soc Nephrol. 2013;24:822A. Online access: http://www.abstracts2view.com/asn_2013/view.php?nu=5506&terms=&type=abstract;
- Delmas 2013
- Fakhouri F, Bedrosian C.L, Ogawa M, Kincaid J.F, Loirat C. Safety and efficacy of eculizumab in adult patients with aHUS, with or without baseline dialysis. Nephrology Dialysis Transplantation (2014) 29 SUPPL. 3 (iii166-iii167). Date of Publication: May 2014;
- Fakhouri 2014
- Fakhouri F. Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Adult Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Single-Arm, Open-Label Trial, Am J Kidney Dis. 2016;68(1):84-93;
- Fakhouri 2016
- Gaber AO, Loirat C, Greenbaum LA, Babu S, Furman RR, Sheerin NS, Cohen DJ, Eitner F, Delmas Y, Bedrosian CL, Legendre CM. Eculizumab (ECU) maintains efficacy in atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) patients (Pts) with progressing thrombotic microangiopathy (TMA): 3-year (Yr) update [abstract SA-PO852]. J Am Soc Nephrol. 2013;24:822A. Online access: http://www.abstracts2view.com/asn_2013/view.php?nu=5311&terms=&type=abstract;
- Gaber 2013
- Greenbaum L, Legendre C.M, Babu S, Furman R.R, Sheerin N, Cohen D, Eitner F, Delmas Y, Bedrosian C.L, Loirat C. Eculizumab (ECU) in atypical hemolytic uremic syndrome (AHUS) patients with progressing thrombotic microangiopathy (TMA): 2-year data. Blood (2012) 120:21. Date of Publication: 16 Nov 2012;
- Greenbaum 2012
- Greenbaum L, Fila M, Ardissino G, Al-Akash S, Evans J, Henning P, Lieberman K, Maringhini S, Pape L, Rees L, Kar N, Walle J.V, Ogawa M, Bedrosian C.L, Licht C. Eculizumab (ECU) inhibits Thrombotic Microangiopathy (TMA) and improves renal function in pediatric patients (Pts) with atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS). Presented at the 2013 Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH) 2013, San Francisco, December 8, 2013. Abstract 2191;
- Greenbaum 2013
- Greenbaum LA, Fila M, Ardissino G, Al-Akash SI, Evans JH, Lieberman K, Maringhini S, Pape L, Rees L, van de Kar NCAJ, Vande Walle J, Ogawa M, Bedrosian CL, Licht C. Eculizumab inhibits thrombotic microangiopathy and improves renal function in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome: 1-year update [abstract 4986]. Blood. 2014;124:4986;
- Greenbaum 2014
- Greenbaum L., Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome; Kidney International (2016) 89, 701–711;
- Greenbaum 2016
- Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, Lammler B, George JN. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 2010 Feb 25;115(8):1500-11
- Hovinga 2010
- Legendre C.M, Licht C, Muus P, Greenbaum L.A, Babu S, Bedrosian C, Bingham C, Cohen D.J, Delmas Y, Douglas K, Eitner F, Feldkamp T, Fouque D, Furman R.R, Gaber O, Herthelius M, Hourmant M, Karpman D, Lebranchu Y, Mariat C, Menne J, Moulin B, Nurnberger J, Ogawa M, Remuzzi G, Richard T, Sberro-Soussan R, Severino B, Sheerin N.S, Trivelli A, Zimmerhackl L.B, Goodship T, Loirat C. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. New England Journal of Medicine (2013) 368:23 (2169-2181). Date of Publication: 2013;
- Legendre 2013
- Legendre C, Kincaid J, Bedrosian C, Loirat C. 1-Year Safety and Efficacy of Eculizumab in Adult aHUS Patients, With or Without a History of Renal Transplant [abstract]. Am J Transplant. 2015; 15 (suppl 3). <http://www.atcmeetingabstracts.com/abstract/1-year-safety-and-efficacy-of-eculizumab-in-adult-ahus-patients-with-or-without-a-history-of-renal-transplant/>. Accessed April 10, 2015;
- Legendre 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 Feb 4;
- Licht C 2015

Noris 2010	Noris M, Caprioli J, Bresin E, 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;5:1844-1859
Rathbone 2013	Rathbone J. Kaltenthaler E. Richards A. Tappenden P. Bessey A. Cantrell A. A systematic review of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). BMJ Open (2013) 3:11 Article Number: 38. Date of Publication: 2013
Vande Walle 2014	Vande Walle J. Greenbaum L.A. Bedrosian C.L. Ogawa M. Kincaid J.F. Loirat C. Safety and efficacy of eculizumab in pediatric patients with aHUS, with or without baseline dialysis. Nephrology Dialysis Transplantation (2014) 29 SUPPL. 3 (iii164). Date of Publication: May 2014;

Rekomendacje kliniczne i finansowe

Ariceta 2009	Ariceta G., Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome; Pediatr Nephrol (2009) 24:687–696;
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group. Appraisal information eculizumab (Soliris®) 300 mg concentrate for solution for infusion. 02/12/2013 http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2007
AWMSG 2015	All Wales Medicines Strategy Group. Appraisal information eculizumab (Soliris®) 300 mg concentrate for solution for infusion, 12/08/2015 http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1153
Campistol 2013	Campistol J.M., An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document, 2013, Nefrologia 2013;33(1):27-45;
Campistol 2015	Campistol J.M., An update for atypical haemolytic uraemic syndrome:Diagnosis and treatment. A consensus document, Nefrologia 2015;3 5(5):421–447;
CDEC 2013	Canadian Drug Expert Committee. CDEC Final Recommendation Eculizumab (Soliris-Alexion Pharmaceuticals Inc.), New Indication: Atypical Hemolytic Uremic Syndrome, July 18, 2013 https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Soliris-aHUS_July-23-13.pdf
CDEC 2015	Canadian Drug Expert Committee. CDEC RECORD OF ADVICE. ECULIZUMAB (Soliris — Alexion Pharmaceuticals Inc.), New Indication: Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. May 20, 2015 https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/advice/cdr-advice-Soliris-aHUS-June-2-2015.pdf
HAS 2012	Haute Autorite de Sante. TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION, 19 September 2012, SOLIRIS 300 mg, concentrate for solution for infusion B/1 vial of 30 ml (10 mg/ml solution) (CIP code: 34009 571 1384 1) http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-04/soliris_ct_12290.pdf
HAS 2013	Haute Autorite de Sante. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE. Avis 26 juin 2013, SOLIRIS 300 mg, solution à diluer pour perfusion Boîte de 1 flacon de 30 ml (solution à 10 mg/ml) (CIP : 34009 571 1384 1) http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12960_SOLIRIS_avis1_pop_cible_CT12960.pdf
Johnson 2014	Johnson S, An audit analysis of a guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea negative (atypical) hemolytic uremic syndrome, Pediatr Nephrol (2014) 29:1967–1978, DOI 10.1007/s00467-014-2817-4;
Loirat 2015	Loirat C, An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children; Pediatr Nephrol 16 February 2015, DOI 10.1007/s00467-015-3076-8;
NICE 2015	National Institute for Health and Care Excellence. Eculizumab for treating atypical haemolytic uraemic syndrome. Highly specialised technologies. Published: 28 January 2015, https://www.nice.org.uk/guidance/hst1/resources/eculizumab-for-treating-atypical-haemolytic-uraemic-syndrome-1394895848389
PBAC 2013	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Eculizumab, concentrated solution for I.V. infusion, 300 mg in 30 mL, Soliris® - March 2013 http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-03/eculizumab-psd-03-2013.pdf
PBAC 2014	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. PUBLIC SUMMARY DOCUMENT, Eculizumab, concentrated solution for I.V. infusion, 300 mg in 30 mL, Soliris® - March 2014 http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-03/eculizumab-psd-03-2014.pdf
PBAC 2014b	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. PUBLIC SUMMARY DOCUMENT ECULIZUMAB, 300 mg/30 mL injection, 1 x 30mL vial injection, Soliris®, 25 August 2014 http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-08/eculizumab-psd-07-2014.pdf

Salvadori 2013 Salvadori M., Update on hemolytic uremic syndrome: Diagnostic and therapeutic recommendations, *World J Nephrol* 2013 August 6; 2(3): 56-76;

SMC 2012 Scottish Medicines Consortium. Statement of Advice eculizumab (Soliris®) 300 mg concentrate for solution for infusion (No: 767/12), 13 January 2012 https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ecilizumab_Soliris_Non_Submission_FINAL_Jan_2012_for_website.pdf

SMC 2016 Scottish Medicines Consortium. Eculizumab 300mg concentrate for solution for infusion (Soliris®) SMC No. (767/12), 8 January, 2016 https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/eculizumab_Solirus_FINAL_January_2016_for_website.pdf

Taylor 2010 Taylor M.C., Clinical Practice Guidelines for the management of atypical Haemolytic Uraemic Syndrome in the United Kingdom; *British Journal of Haematology*, 148, 37–47;

UpToDate 2016 Complement-mediated hemolytic uremic syndrome; www.uptodate.com/contents/complement-mediated-hemolytic-uremic-syndrome

ZN 2016 Zorginstituut Nederland. Soliris (eculizumab) bij atypisch hemolytisch-uremisch syndroom <https://www.zorginstituutnederland.nl/pakket/lopende+dossiers/geneesmiddelen/soliris-eculizumab-bij-atypisch-hemolytisch-uremisch-syndroom.html> (data dostępu 24.10.2016 r.)

Zuber 2012 Zuber J., Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies, *Nature Reviews, Nephrology* vol 8 643-57;

Inne publikacje

DGL 2015 Aktualności Centrali, Komunikat DGL 21-06-2016 – kwota refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń-grudzień 2015 r. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6879.html>

EMA 2011 European Medicines Agency. Assessment report. Soliris eculizumab. Procedure No.: EMEA/H/C/000791/II/0027, 22 September 2011

ERG 2013 Tappenden P., et al. Eculizumab for treating atypical haemolytic uraemic syndrome. Evidence Review Group's Report. Sheffield, November 2013

NFZ Strona internetowa Narodowego Funduszu Zdrowia <http://nfz.gov.pl/>

13. Załączniki

- Zał. 1. Ekulizumab (Soliris) w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS). Analiza efektywności klinicznej, Warszawa Październik 2015 (skorygowany wrzesień 2016);
- Zał. 2. Ekulizumab (Soliris) w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS). Analiza kosztów-konsekwencji, Warszawa Październik 2015;
- Zał. 3. Ekulizumab (Soliris) w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS). Analiza wpływu na budżet, Warszawa Październik 2015 (skorygowany wrzesień 2016);
- Zał. 4. Ekulizumab (Soliris) w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS). Analiza racjonalizacyjna, , Warszawa Październik 2015 (skorygowany wrzesień 2016);
- Zał. 5. Ekulizumab (Soliris®) w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS). Suplement do wniosku; 29 wrzesień 2016