



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Soliris (ekulizumab)
we wskazaniu:
atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (aHUS)
(ICD-10: D59.3)

Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych w ramach
ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: OT.422.95.2020

Data ukończenia: 2 września 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (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 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 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 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RPA	rekomendacja Prezesa Agencji
SRP	stanowisko Rady Przejrzystości
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	4
1. Podsumowanie	5
2. Problem decyzyjny	7
2.1. Problem zdrowotny.....	8
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	9
2.3. Oceniana technologia.....	9
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	10
3.1. Przegląd Agencji	10
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	10
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	10
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	12
3.2. Dodatkowe informacje.....	13
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	16
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	17
6. Konkurencyjność cenowa	21
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	22
8. Piśmiennictwo	23
9. Załączniki.....	24
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji	24

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 12.08.2020 r., znak PLD.4530.2256.2020.1.SG (data wpływu do Agencji 12.08.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Soliris (ekulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 300 mg/30 ml, we wskazaniu: atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (aHUS) (ICD-10: D59.3) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

We wniosku przedstawiono szczegółowy opis historii choroby pacjenta. W ramach uzupełnienia informacji z przedmiotowego wniosku MZ potwierdziło, iż pacjent jest pediatryczny (14 lat).

Problem zdrowotny

Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (ang. atypical hemolytic uremic syndrome, aHUS) to mikroangiopatia zakrzepowa z małopłytkowością i niedokrwistością hemolityczną, spowodowana niekontrolowaną aktywacją układu dopełniacza, z dominującym w obrazie klinicznym upośledzeniem czynności nerek.

Mikroangiopatia zakrzepowa (ang. thrombotic microangiopathy, TMA) jest terminem histopatologicznym opisującym zróżnicowaną grupę chorób, które ujawniają się zmianami hematologicznymi w postaci niedokrwistości hemolitycznej, małopłytkowości oraz uszkodzeniem narządowym o charakterze zmian zakrzepowych w różnych narządach. TMA występuje w dużej grupie chorób i może mieć różne podłoże patofizjologiczne.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Skutkiem następstw ocenianej choroby jest przedwczesny zgon. W ciągu 3 lat od zachorowania na aHUS do ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek lub zgonu dochodzi u 40-50% chorych.

Efektywność kliniczna i praktyczna

Ocenę efektywności klinicznej i praktycznej przeprowadzono na podstawie 3 opublikowanych badań: Greenbaum 2016 (jednoramienne badanie prospektywne 2 fazy), Rondeau 2019 (badanie obserwacyjne na podstawie danych z rejestru chorych na aHUS) oraz Menne 2019 (prospektywne badanie obserwacyjne dla długookresowego follow-up u pacjentów którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę EKU w ramach wcześniejszych badań klinicznych).

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu Greenbaum 2016 była całkowita odpowiedź w zakresie zakrzepowej mikroangiopatii oraz poprawa w zakresie funkcji nerek. Podczas terapii EKU raportowano szybki i trwały wzrost liczby płytek krwi od wartości wyjściowej do 27 tyg. ($p \leq 0,0001$). Średnia poprawa w liczbie trombocytów w 27 tyg. wyniosła $164 \times 10^9/l$ ($SD=76 \times 10^9/l$). Średnia poprawa w zakresie eGFR w 27 tyg. wyniosła 64 ml/min per $1,73m^2$ ($p < 0,0001$). Wśród 20 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium > 2 , u 17 (85%) raportowano poprawę o co najmniej 1 stadium. Większość raportowanych w trakcie badania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem miała charakter łagodny lub umiarkowany. Nie raportowano zgonów ani zakażeń meningokokowych.

Pierwszorzędownym PK badania Menne 2019 było występowanie epizodów TMA w trakcie leczenia EKU oraz przerw w terapii EKU. U pacjentów pediatrycznych w trakcie leczenia EKU epizod TMA występował 9,5 razy rzadziej (ang. *Fold Change in Rate*) niż u pacjentów w trakcie przerwy w leczeniu EKU, % spadek częstości występowania epizodu TMA w trakcie terapii EKU wynosił 89%.

Zgodnie z wynikami badania Rondeau 2019, dotyczącymi bezpieczeństwa stosowania EKU w populacji pediatrycznej, w trakcie terapii EKU raportowano ciężkie zakażenia, w tym: nieokreślone ($n=17$), wirusowe ($n=12$), zakażenia krwi związane z dostępem naczyniowym/cewnikiem ($n=3$), zapalenia płuc ($n=2$), odmiedniczkowe zapalenie nerek ($n=2$), zakażenie *Clostridium difficile* ($n=1$), zapalenie ucha środkowego ($n=1$), zapalenie migdałków ($n=1$), infekcje górnych dróg oddechowych ($n=1$). U 8 pacjentów z grupy leczonych EKU raportowano infekcje w trakcie przerwania terapii EKU. Raportowano następujące przyczyny zgonów w gr. leczonych EKU: zakażenia ($n=2$; 0,6%), nowotwór ($n=1$; 0,3%), aHUS ($n=1$; 0,3%), zdarzenie żołądkowo-jelitowe ($n=1$; 0,3%), nieznaną/inną ($n=1$; 0,3%). W chwili zgonu 4 z 6 pacjentów przyjmowało leczenie EKU.

Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna. EMA w swoim raporcie oceniającym potwierdziła skuteczność ekulizumabu we wskazaniach rejestracyjnych, w tym aHUS. Wskazano, iż ogólna relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ekulizumabu jest pozytywna

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

Odnalezione wytyczne kliniczne jako terapie, które można zastosować w ocenianym wskazaniu wymieniają wymiany/wlewy osocza (plazmaferezę), przeszczep nerek lub jednoczesny przeszczep nerek i wątroby. Jediną wymienianą technologią lekową jest podawanie ekulizumabu. Ekulizumab rekomendowany jest zarówno w leczeniu dorosłych i dzieci.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Konkurencyjność cenowa

W załączonym do zlecenia wniosku wskazano wartość netto 3 miesięcy terapii produktem leczniczym Soliris (ekulizumab): 21 fiolek á 300 mg/30 ml (10 mg/ml). Dawkowanie wg wniosku obejmuje „Faza leczenia początkowego: 900 mg co tydzień przez 4 tygodnie; Faza leczenia podtrzymującego: 1 200 mg w piątym tygodniu; następnie 1 200 mg co 14 dni (do uzyskania poprawy klinicznej)”. Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (aHUS) jest jednym ze wskazań rejestracyjnych produktu leczniczego Soliris, a wnioskowany sposób dawkowania odpowiada dawkowaniu w aHUS zalecanemu w ChPL.

Wnioskowana ilość opakowań (21 fiolek) nie pokrywa zapotrzebowanie wynikającego z przedstawionego w załączonym do wniosku dawkowania w okresie 3 miesięcy terapii (28 fiolek), przy założeniu, iż okres 3 miesięcy odpowiada 12 tygodniom.

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ (z dnia 24.08.2020 r.) produkt leczniczy Soliris (ekulizumab) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach programów lekowych B.95. „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D 59.3)” oraz B.96. „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)”.

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcy terapii produktem leczniczym Soliris (ekulizumab) wynosi: ██████████ PLN brutto, natomiast koszt ten oszacowany na podstawie obwieszczenia MZ wynosi 404,86 tys. PLN brutto.

W przypadku uwzględnienia ilości potrzebnych fiolek wynikającej z przedstawionego w załączonym do wniosku dawkowania, koszt 3 miesięcy terapii ekulizumabem oszacowany na podstawie wniosku MZ wynosi ██████████ PLN brutto, natomiast koszt ten oszacowany na podstawie obwieszczenia MZ: 539,82 tys. PLN brutto.

Wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono powyżej

Uwagi dodatkowe

Brak.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 12.08.2020 r., znak PLD.4530.2256.2020.1.SG (data wpływu do Agencji 12.08.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Soliris (ekulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 300 mg/30 ml, we wskazaniu: atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (aHUS) (ICD-10: D59.3) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej: „Izolowana wznowa ALL T-komórkowa [pierwsze leczenie ALL od 03.2018- grupa wysokiego ryzyka, CNS1 (bez zajęcia OUN), leczenie powikłane stanem drgawkowym po metotreksacie, po transplantacji komórek macierzystych szpiku kostnego od zgodnego dawcy niespokrewnionego 9/10 w HLA (16.11.2018)]. Wznowa białaczki o tym samym fenotypie leczona od 21.09.2019 wg programu IntReALL2010 cykl z Bortezomibem. Ze względu na obecność blastów 14% po cyklu HIB, indywidualizacja leczenia- cykl z Nelarabiną (łącznie 3 cykle, ostatni 20-23.02.2020) oraz cykl z Endoxanem 4g/m² (przed cyklem z Nelarabiną). Obecnie pacjent po drugiej procedurze przeszczepowej od zgodnego dawcy niespokrewnionego (04.2020). Rozpoznana tachykardia zatokowa, cechy uszkodzenia cewek nerkowych.

Wobec nasilenia zmian mikroangiopatycznych na skórze, wywiadu krwawienia do pęcherzyków płucnych (przy drugim epizodzie przy zadowalającej ilości płytek), wykładników mikroangiopatii narządowej (trombocytopenia, podwyższone LDH, obniżenie stężenia haptoglobiny, obecność schistocytów w rozmazie, białkomocz, stężenie dopełniacza CH50 nieco poniżej normy) pacjent ma wskazania do podania ekulizumabu w przebiegu mikroangiopatii zakrzepowej związanej z przeszczepem szpiku. Pacjent nie spełnia kryteriów rozpoznania zespołu hemolityczno-mocznicowego (brak cech niewydolności nerek - prawidłowe stężenie kreatyniny w surowicy, podwyższone stężenie mocznika wskutek katabolizmu) i w związku z powyższym nie może w chwili obecnej być zakwalifikowany do leczenia ekulizumabem w ramach programu lekowego "Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego" (przedmiotowy pacjent nie spełnia kryteriów włączenia do wspomnianego programu lekowego, natomiast opisane objawy wskazują na aHUS – komentarz analityka Agencji). Ze względu na cechy uszkodzenia cewek nerkowych wskazana kontrola diurezy i suplementacja elektrolitów. Stosowano m. in. Yenoruton ze słabym efektem; sterydy, Enbrel; leczenie p/krwotoczne (Exacyl, NovoSeven, Cyclonamina); antybiotykoterapia; substytucja preparatami krwi.

Po dyskwalifikacji do udziału w programie lekowym, po konsylium przeszczepowym () wobec nasilających się zmian skórnych oraz wykładników mikroangiopatii narządowej (trombocytopenia, podwyższone LDH, obecność schistocytów w rozmazie, białkomocz, powikłania płucne- krwawienie do pęcherzyków) zdecydowano o podaży ekulizumabu ze wskazań życiowych.”

Ponadto, we wniosku MZ przedstawiono opinię prof. dr hab. n. med. Bernardy Kazanowskiej, Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej: „Potwierdzam konieczność zastosowania produktu leczniczego Soliris u pacjenta.”

W związku z faktem, iż przedstawioną we wniosku MZ opinię opracowała Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej, a w uwagach dołączonych do zlecenia nie zostało określone, że zlecenie dotyczy pacjenta pediatrycznego. Ponadto, w zleceniu wskazano, iż wnioskowana ilość fiolek leku Soliris (ekulizumab) wynosi 21, natomiast zgodnie ze wskazanym w zleceniu dawkowaniem konieczne będzie zużycie 28 fiolek. W związku z powyższym, pismem z dnia 26.08.2020 r. zwrócono się do MZ z prośbą o doprecyzowanie wnioskowanej populacji oraz liczby wnioskowanych fiolek leku. W otrzymanej odpowiedzi wskazano wiek pacjenta (14 lat), natomiast nie doprecyzowano informacji dotyczących wnioskowanej ilości fiolek leku. W niniejszym raporcie przedstawiono koszty dla obu wariantów (21 i 28 fiolek).

Produkt leczniczy Soliris (ekulizumab) był już przedmiotem oceny Agencji:

- w 2020 r. w ramach RDTL we wskazaniu zespół hemolityczno-mocznicowy (ICD-10: D59.3)¹. Zarówno Rada Przejrzystości i Prezes Agencji uznali za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii [ORP 147/2020; RPA 65/2020];

¹ BIP 113/2020. Soliris, eculizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji we wskazaniu: zespół hemolityczno-mocznicowy (ICD-10: D59.3) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6753-113-2020-zlc>

- w 2016 r. w ramach programu lekowego: „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D59.3)”². Rada Przejrzystości uznała za zasadne finansowanie ww. technologii lekowej [SRP 117/2016], natomiast Prezes Agencji nie rekomendował objęcia refundacją ww. technologii lekowej [RPA 69/2016];
- w 2016 r. w ramach programu lekowego: „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)” Rada Przejrzystości uznała za zasadne finansowanie ww. technologii lekowej [SRP 118/2016], natomiast Prezes Agencji nie rekomendował objęcia refundacją ww. technologii lekowej [RPA 70/2016].

2.1. Problem zdrowotny

Klasyfikacja ICD-10: D59.3 - zespół hemolityczno-mocznicowy

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

Definicja

Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (ang. atypical hemolytic uremic syndrome, aHUS) to mikroangiopatia zakrzepowa z małopłytkowością i niedokrwistością hemolityczną, spowodowana niekontrolowaną aktywacją układu dopełniacza, z dominującym w obrazie klinicznym upośledzeniem czynności nerek.

[Szczeklik 2018]

Mikroangiopatia zakrzepowa (ang. thrombotic microangiopathy, TMA) jest terminem histopatologicznym opisującym zróżnicowaną grupę chorób, które ujawniają się zmianami hematologicznymi w postaci niedokrwistości hemolitycznej, małopłytkowości oraz uszkodzeniem narządowym o charakterze zmian zakrzepowych w różnych narządach. TMA występuje w dużej grupie chorób i może mieć różne podłoże patofizjologiczne.

[OT.422.55.2020]

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 autoprzeciwciała 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 2018]

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. Roczna zapadalność na aHUS wynosi ~ 0,2/100 000.

Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy może występować u dzieci i dorosłych (40-60% przypadków dotyczy osób w wieku > 18 lat) rodzinnie albo jako postać sporadyczna (20% zachorowań). Nie ma opublikowanych danych dotyczących polskich wskaźników epidemiologicznych dotyczących aHUS.

[Szczeklik 2018, AWA OT.4351.29.2016]

Rokowanie

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 (powodują ostre uszkodzenie nerek objawiające się nadciśnieniem tętniczym, obrzękami, białkomoczem i krwiomoczem), ale u 30% chorych obejmują również naczynia mózgu, serca, płuc i trzustki, ale u 30% chorych obejmują również naczynia mózgu, serca, płuc i trzustki. Często są nawroty choroby, szczególnie u nosicieli mutacji CFH, C3 i CFB. W ciągu 3 lat

² BIP 183/2016. Soliris (ekulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg (10 mg/ml), EAN 5909990643776, w ramach programu lekowego: Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D59.3). <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4733-183-2016-zlc>

od zachorowania na aHUS do ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek lub zgonu dochodzi u 40-50% chorych. Rokowanie jest szczególnie niekorzystne u chorych z mutacjami CFH.

[Szczeklik 2018, AWA OT.4351.29.2016]

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski

Skutkiem następstw ocenianej choroby jest przedwczesny zgon. W ciągu 3 lat od zachorowania na aHUS do ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek lub zgonu dochodzi u 40-50% chorych.

[Szczeklik 2018]

2.3. Oceniana technologia

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Soliris]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Soliris (ekulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 300 mg/30 ml (10 mg/ml)
Wnioskowane wskazanie	<p>atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (aHUS) (ICD-10: D59.3)</p> <p><u>Dodatkowe informacje ze zlecenia MZ:</u></p> <p>pacjent pediatryczny (14 lat), z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL), po transplantacji komórek macierzystych szpiku kostnego; pacjent nie spełnia kryteriów rozpoznania zespołu hemolityczno-mocznicowego (brak cech niewydolności nerek – prawidłowe stężenie kreatyniny w surowicy, podwyższone stężenie mocznika wskutek katabolizmu), obecność cech uszkodzenia cewek nerkowych; nasilające się zmiany skórne oraz wykładniki mikroangiopatii narządowej.</p> <p>Przedmiotowy pacjent nie spełnia kryteriów włączenia do programu lekowego "Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego", natomiast opisane objawy wskazują na aHUS – komentarz analityka Agencji.</p>
Wskazania zarejestrowane	<p>Soliris jest wskazany do stosowania u dorosłych i dzieci z:</p> <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). <p>Soliris jest wskazany w leczeniu dorosłych z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • oporną na leczenie uogólnioną miastenią rzekomoporażną (gMG, ang. generalized myasthenia gravis) u pacjentów z dodatnim wynikiem badań na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholinowemu (AChR, ang. acetylcholine receptor); • chorobą ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD, ang. neuromyelitis optica spectrum disorder) u pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciw akwaporynie 4 (AQP4, ang. aquaporin-4) w przypadku rzutowego przebiegu choroby.
Wnioskowane dawkowanie	<p>Faza leczenia początkowego: 900 mg co tydzień przez 4 tygodnie</p> <p>Faza leczenia podtrzymującego: 1 200 mg w piątym tygodniu; następnie 1 200 mg co 14 dni (do uzyskania poprawy klinicznej)</p>
Droga podania	podanie dożylnie
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniach zarejestrowanych produktu leczniczego Soliris (ekulizumab)

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących zastosowania ekulizumabu u pacjentów pediatrycznych z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym (aHUS) wykonano przeszukanie w bazie informacji medycznej: PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 26.08.2020 r. Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1. niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 2. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	pacjenci pediatryczni z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym (aHUS), po transplantacji komórek macierzystych szpiku kostnego	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia.
Interwencja (I)	ekulizumab	
Komparator (C)	dowolny	
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	
Rodzaj badania (S)	W pierwszej kolejności włączano dowody naukowe z najwyższego poziomu wiarygodności: <ul style="list-style-type: none"> • opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy), • eksperymentalne badania kliniczne z randomizacją, • eksperymentalne badania kliniczne bez randomizacji, • prospektywne badania obserwacyjne; • badania retrospektywne; • serie i opisy przypadków. 	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, w tym: prace pogładowe, listy, przeglądy niesystematyczne
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje dostępne w pełnym tekście, • publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim 	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • badania dostępne jedynie w postaci abstraktów/posterów konferencyjnych, • badania opublikowane jedynie w postaci protokołów z badań (opisujące wyłącznie metodykę badania), • publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

Selekcję badań wykonało dwóch analityków pracujących niezależnie. Przegląd przeprowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu. Osiągnięto 100% zgodności między analitykami.

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono następujące badania: Greenbaum 2016 (jednoramienne badanie prospektywne 2 fazy), Rondeau 2019 (badanie obserwacyjne na podstawie danych z rejestru chorych na aHUS) oraz Menne 2019 (prospektywne badanie obserwacyjne dla długookresowego follow-up u pacjentów którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę EKU w ramach wcześniejszych badań klinicznych).

Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu - przykładowa tabela

Badanie	Metodyka	Populacja
<p>Greenbaum 2016</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Alexion Pharmaceuticals, Inc.</p>	<p>Wieloośrodkowe, otwarte, nierandomizowane, jednoramienne badanie prospektywne II fazy zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa ekulizumabu (EKU) u pacjentów w wieku < 18 r.ż. z aHUS.</p> <ul style="list-style-type: none"> - czas badania - czas odcięcia wyników: po 26 tyg. leczenia (analiza podstawowa) - mediana czasu leczenia EKU: 5,5 (SD=1,3) mies. - interwencja: EKU. - dawkowanie: dożylnie, w dawkach odpowiednich do masy ciała pacjenta³ (w indukcji: od 300 mg tygodniowo do 900 mg 4 x na tydzień; w podtrzymaniu: od 300 mg co 3 tygodnie do 1200 mg co 2 tygodnie). 	<ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku < 18 r.ż. z rozpoznaniem aHUS <p><u>Liczba pacjentów:</u> 22</p> <p>26-tyg. leczenie ukończyło 19 (86%) pacjentów (powody przerwania terapii: 1 pacjent – rozpoznano STEC-HUS (ang. <i>typical HUS caused by Shiga toxin-producing Escherichia coli</i>), 1 pacjent – ciężkie zdarzenie niepożądane, 1 pacjent – wniosek rodziny)</p> <p>73% stanowili pacjenci nowozdiagnozowani (n/N=16/22)</p>
<p>Rondeau 2019</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Alexion Pharmaceuticals, Inc.</p>	<p>Wieloośrodkowe, obserwacyjne badanie nieinterwencyjne opierające się o rejestr <i>The Global aHUS Registry</i> – w publikacji wskazano, że dane zbierano retrospektywnie i prospektywnie („<i>The Global aHUS Registry is an observational, noninterventional, multicenter, global study initiated in April 2012 to retrospectively and prospectively collect data on the natural history of aHUS in all eligible patients (...)</i>”).</p> <p>Przedstawiono wyłącznie dane dotyczące bezpieczeństwa EKU u pacjentów z rozpoznaniem aHUS. W badaniu analizowano populację dorosłych i dzieci – w niniejszym raporcie przedstawiono wyłącznie wyniki dotyczące populacji pediatrycznej.</p> <ul style="list-style-type: none"> - czas badania: od kwietnia 2012; data odcięcia: 26.01.2017 - mediana czasu leczenia EKU (dla populacji pediatrycznej): 2,72 (SD=1,74) lat - mediana follow-up: <ul style="list-style-type: none"> o grupa leczona EKU: 2,83 (SD=1,77) lat o grupa nieleczona EKU: 1,72 (SD=0,89) lat - interwencja: EKU (lub brak wcześniejszego leczenia EKU). - dawkowanie: brak informacji 	<ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z rozpoznaniem aHUS, dorośli i dzieci; <p><u>Liczba pacjentów:</u> łącznie: 1321, populacja pediatryczna, opisana w niniejszym raporcie liczyła 479, w tym:</p> <p>N=330 – kiedykolwiek wcześniej leczonych EKU (leczeni EKU);</p> <p>N=149 – wcześniej nie leczonych EKU (brak leczenia EKU).</p>
<p>Menne 2019</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p>	<p>Wieloośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne dla długookresowego follow-up u pacjentów którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę EKU w ramach wcześniejszych 5 badań klinicznych (w części z nich włączano pacjentów < 18 r.ż.).</p> <p>W badaniu analizowano populację dorosłych i dzieci – w niniejszym raporcie przedstawiono wyłącznie wyniki dotyczące populacji pediatrycznej.</p> <ul style="list-style-type: none"> - czas trwania: 5 lat, marzec 2012 - styczeń 2017 - w trakcie badania było dozwolone stosowanie profilaktyki antybiotykowej; - zmiany dawki i czasu trwania terapii z pomocą EKU były dozwolone i zależały od decyzji badacza; - pierwotny okres leczenia zdefiniowano jako: datę od pierwszej infuzji do 3 tygodni po ostatniej infuzji EKU lub do zakończenia udziału pacjenta w badaniu lub do odcięcia danych (w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej); - pierwotny okres poza leczeniem zdefiniowano jako: od 3 tygodni po ostatniej infuzji EKU do ponownego rozpoczęcia leczenia EKU lub do zakończenia leczenia przez pacjenta lub do odcięcia 	<ul style="list-style-type: none"> - pacjenci którzy ukończyli udział w pierwotnym badaniu klinicznym; <p><u>Liczba pacjentów:</u> łącznie włączono 93 pacjentów, z czego w momencie zakończenia badania było 26 osób < 18 r.ż.</p> <p>W momencie diagnozy aHUS w wieku < 18 lat było 61 pacjentów.</p> <p>W momencie rozpoczęcia badania 39 osób miało < 18 lat. Spośród nich:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 22 pacjentów nie przerwało terapii EKU w trakcie badania; - 17 pacjentów przerwało leczenie EKU. <p>W publikacji podano dane dotyczące wznowienia terapii EKU po jej przerwaniu (w trakcie badania Menne 2019) tylko dla całej populacji (dorośli + dzieci) oraz dla osób < 12 r.ż.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - cała populacja badania – terapie EKU wznowiło 21 z 42 pacjentów którzy przerwali terapię EKU (50%); - osoby < 12 r.ż. - terapie EKU wznowiło 5 z 11 pacjentów którzy przerwali terapię EKU.

³ szczegółowy opis dawkowania znajduje się w tabeli 6. w publikacji Greenbaum 2016

Badanie	Metodyka	Populacja
	danych (w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej); - czas leczenia i czas poza leczeniem w ramach badania Menne 2019 zdefiniowano identycznie jak dla pierwotnych czasów leczenia i poza leczeniem;	

Ograniczenia badań i analizy:

- Pod kątem jakości oba badania zostały ocenione wg skali NICE⁴ (zgodnie z wytycznymi HTA AOTMiT 2016). Trzy badania (Greenbaum 2016, Rondeau 2019 i Menne 2019) uzyskały po 7/8 pkt (brak stwierdzenia, że pacjenci byli włączani kolejno).
- Ponadto dostępne dowody naukowe nie są klasyfikowana na najwyższych poziomach klasyfikacji doniesień naukowych wg wytycznych AOTMiT. Wyniki i wnioski płynące z doniesień naukowych tego typu należy traktować z ostrożnością.
- Liczebność badanych prób w zakresie punktów końcowych (PK) dotyczących skuteczności EKU jest niska (badanie Greenbaum 2016, N=22, w badaniu Rondeau 2019 raportowano wyłącznie PK dot. bezpieczeństwa stosowania EKU, w badaniu Menne 2019 ze względu na charakter badania liczba pacjentów pediatrycznych ulegała zmianie: od 39 do 61 dzieci i młodzieży).
- Brak dowodów naukowych porównujących EKU z innym leczeniem w analizowanym wskazaniu.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

SKUTECZNOŚĆ

Badanie Greenbaum 2016

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu Greenbaum 2016 była całkowita odpowiedź w zakresie zakrzepowej mikroangiopatii (ang. *complete TMA response*) – zdefiniowanej jako normalizacja hematologiczna (liczba płytek $\geq 150 \times 10^9/l$, poziom LDH mniej niż ULN) oraz poprawa w zakresie funkcji nerek (obniżenie poziomu kreatyniny we krwi o $\geq 25\%$ w stosunku do *baseline*) utrzymane w dwóch kolejnych pomiarach uzyskanych w odstępach co najmniej 4 tygodni. Szczegółowy opis pozostałych, drugorzędowych punktów końcowych znajduje się w publikacji źródłowej (Greenbaum 2016).

Tabela 4. Wyniki skuteczności – badanie Greenbaum 2016

Punkty końcowe	Greenbaum 2016 N=22 26 tyg. terapii
całkowita odpowiedź w zakresie zakrzepowej mikroangiopatii (TMA), n	14 (64%) (95%CI: 41; 83)
czas do uzyskania całkowitej odpowiedzi TMA, mediana [tyg.]	8,6 (zakres: 1-21,9)
stan wolny od zdarzeń TMA, n	21 (95%) (95%CI: 77; 100)
normalizacja hematologiczna, n	18 (82%)
czas do uzyskania normalizacji hematologicznej, mediana [dni]	55 (zakres: 1-153)
normalizacja liczby płytek krwi, n	21 (95%) (95%CI: 77; 99)
czas do uzyskania normalizacji liczby płytek krwi, mediana [dni]	7 (zakres: 1-80)
normalizacja LDH, n	18 (82%) (95%CI: 60; 95)
czas do uzyskania normalizacji LDH, mediana [dni]	48 (zakres: 1-153)
poprawa w zakresie hemoglobiny o $\geq 2g/dl$, n	15 (68%) (95%CI: 45; 86)

⁴ NICE: Quality assessment for Case series (<https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2> dostęp: 13.07.2020 r.)

Punkty końcowe	Greenbaum 2016 N=22 26 tyg. terapii
obniżenie poziomu kreatyniny we krwi o $\geq 25\%$, n	16 (73%)
czas do obniżenia poziomu kreatyniny we krwi, mediana [dni]	21 (zakres: 2-140)
poprawa w zakresie eGFR o ≥ 15 ml/min per 1,73 m ² , n	19 (86%)
poprawa w zakresie CKD o ≥ 1 stopień, n	17 (77%)
Jakość życia zależna od zdrowia – średnia zmiana najmniejszych kwadratów z baseline w skali pedsFACIT-F ⁵	19,7 (zakres: 15,6-23,7; p < 0,0001; n=5)

TMA – zakrzepowa mikroangiopatia; LDH – dehydrogenaza mleczanowa (ang. *lactate dehydrogenase*); eGFR – szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego, wskaźnik filtracji kłębuszkowej; CKD/PChN – przewlekła choroba nerek (ang. *chronic kidney disease*);

Ponadto, mediana wskaźnika interwencji w zakresie TMA zmniejszyła się z 0,4 do 0 zdarzeń *per pacjent per dzień* (p < 0,0001). Podczas terapii EKU raportowano szybki i trwały wzrost liczby płytek krwi od wartości wyjściowej do 27 tyg. (p ≤ 0,0001). Średnia poprawa w liczbie trombocytów w 27 tyg. wyniosła 164 × 10⁹/l (SD=76 × 10⁹/l). Średnia poprawa w zakresie eGFR w 27 tyg. wyniosła 64 ml/min per 1,73m² (p < 0,0001). Wśród 20 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium > 2, u 17 (85%) raportowano poprawę o co najmniej 1 stadium.

Badanie Menne 2019

Pierwszorzędownym PK badania Menne 2019 było występowanie epizodów TMA w trakcie leczenia EKU oraz przerw w terapii EKU. Dodatkowo w badaniu oceniano zmiany funkcji nerek [oceniane na podstawie oszacowanego współczynnika przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated glomerular filtration rate, eGFR*), oraz poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *serious targeted treatment-emergent adverse events, TEAEs*), jednak dla tych PK nie przedstawiono wyników w populacji pediatrycznej.

Tabela 5. Występowanie TMA u pacjentów pediatrycznych w trakcie terapii EKU i w trakcie przerw od terapii EKU.

Punkty końcowe	pacjenci pediatryczni (w momencie diagnozy aHUS) w trakcie terapii EKU (n=41)	pacjenci pediatryczni (w momencie diagnozy aHUS) w trakcie przerw w terapii EKU (n=20)
wystąpienie TMA (%)	2 (5)	7 (35)
objawy TMA	3	9
całkowita ilość pacjentolat z TMA	152,0	47,6
ilość na 100 pacjentolat	2,0	18,9

U pacjentów pediatrycznych w trakcie leczenia EKU epizod TMA występował 9,5 razy rzadziej (ang. *Fold Change in Rate*) niż u pacjentów w trakcie przerw w leczeniu EKU, % spadek częstości występowania epizodu TMA w trakcie terapii EKU wynosi 89%.

BEZPIECZEŃSTWO

Badanie Rondeau 2019 – wyniki wyłącznie dla populacji pediatrycznej

Tabela 6. Wyniki bezpieczeństwa – badanie Rondeau 2019

Zdarzenia niepożądane		Rondeau 2019	
		grupa leczonych EKU N=328	grupa nieleczonych EKU N=136
zakażenia meningokokowe	pacjenci ze zdarzeniem	1	0
	zdarzenia	1	0
	zdarzenia / 100 pacjentolat, (95%CI)	0,11 (0,00; 0,62)	0 (0,00; 1,12)
ciężkie infekcje	pacjenci ze zdarzeniem	32	2
	zdarzenia	46	3
	zdarzenia / 100 pacjentolat, (95%CI)	5,15 (3,77; 6,87)	1,12 (0,23; 3,28)
sepsa	pacjenci ze zdarzeniem	1	0
	zdarzenia	1	0

⁵ pedsFACIT-F (ang. *The pediatric Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*) – skala oceniająca wydolność funkcjonalną w schorzeniach przewlekłych oraz jakość życia u dzieci.

Zdarzenia niepożądane		Rondeau 2019	
		grupa leczonych EKU N=328	grupa nieleczonych EKU N=136
	zdarzenia / 100 pacjentolat, (95%CI)	0,11 (0,00; 0,62)	0 (0,00; 1,12)
nowotwór złośliwy	pacjenci ze zdarzeniem	1	0
	zdarzenia	1	0
	zdarzenia / 100 pacjentolat, (95%CI)	0,11 (0,00; 0,62)	0 (0,00; 1,12)
zaburzenia czynności wątroby	pacjenci ze zdarzeniem	2	0
	zdarzenia	2	0
	zdarzenia / 100 pacjentolat, (95%CI)	0,22 (0,03; 0,81)	0 (0,00; 1,12)
reakcje związane z podaniem	pacjenci ze zdarzeniem	5	0
	zdarzenia	7	0
	zdarzenia / 100 pacjentolat, (95%CI)	0,78 (0,32; 1,62)	0 (0,00; 1,12)
zgony	n (%)	6 (1,8)	0

^A - w publikacji źródłowej wskazane jako: *malignancy*.

W trakcie terapii EKU raportowano ciężkie zakażenia, w tym: nieokreślone (n=17), wirusowe (n=12), zakażenia krwi związane z dostępem naczyniowym/cewnikiem (n=3), zapalenia płuc (n=2), odmiedniczkowe zapalenie nerek (n=2), zakażenie *Clostridium difficile* (n=1), zapalenie ucha środkowego (n=1), zapalenie migdałków (n=1), infekcje górnych dróg oddechowych (n=1).

U 8 pacjentów z grupy leczonych EKU raportowano infekcje w trakcie przerwania terapii EKU.

Raportowano następujące przyczyny zgonów w gr. leczonych EKU: zakażenia (n=2; 0,6%), nowotwór (n=1; 0,3%), aHUS (n=1; 0,3%), zdarzenie żołądkowo-jelitowe (n=1; 0,3%), nieznaną/inną (n=1; 0,3%)⁶. W chwili zgonu 4 z 6 pacjentów przyjmowało leczenie EKU.

Badanie Greenbaum 2016

Tabela 7. Wyniki bezpieczeństwa – badanie Greenbaum 2016

Punkty końcowe	Greenbaum 2016 N=22, n (%)
zdarzenia niepożądane (ZN) związane z leczeniem, w tym (częstość ≥ 20%)	20 (91)
o gorączka	11 (50)
o kaszel	8 (36)
o ból brzucha	7 (32)
o biegunka	7 (32)
o infekcje górnych dróg oddechowych	7 (32)
o zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	6 (27)
o wymioty	6 (27)
ZN związane z leczeniem, w tym	-
o niezwiązane (ang. <i>unrelated</i>) z EKU	11 (50)
o możliwe (ang. <i>possibly</i>) związane z EKU	8 (36)
o prawdopodobnie (ang. <i>probably</i>) związane z EKU	1 (5)
o zdecydowanie (ang. <i>definite</i>) związane z EKU	0 (0)
jakiegokolwiek ciężkie ZN	13 (59)
o ciężkie ZN, występujące u co najmniej 2 pacjentów	2 (9)
o gorączka	2 (9)
o wirusowe zapalenie żołądka i jelit	2 (9)

⁶ W tabeli 5. w publikacji źródłowej (Rondeau 2019) podano szczegółowe informacje dotyczące raportowanych zgonów.

Punkty końcowe	Greenbaum 2016 N=22, n (%)
○ nadciśnienie	2 (9)
○ infekcje górnych dróg oddechowych	2 (9)

Większość raportowanych ZN związanych z leczeniem miała charakter łagodny lub umiarkowany. Nie raportowano zgonów ani zakażeń meningokokowych.

3.2. Dodatkowe informacje

Informacje na podstawie ChPL Soliris

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu leczniczego Soliris należy ból głowy, natomiast do często ($\geq 1/100$ do $1 < 10$) występujących działań niepożądanych należą:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie nosa i gardła, zakażenie dróg moczowych, opryszczka wargowa;
- zaburzenia krwi i układu chłonnego: leukopenia, niedokrwistość;
- zaburzenia psychiczne: bezsenność;
- zaburzenia układu nerwowego: zawroty głowy, zaburzenia smaku;
- zaburzenia naczyniowe: nadciśnienie;
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: kaszel, ból gardła i krtani;
- zaburzenia żołądka i jelit: biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha;
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka, świąd, łysienie;
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: bóle stawów, bóle mięśni;
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: gorączka, zmęczenie, dolegliwości grypopodobne.

Informacje ze stron URPL, EMA i FDA

Nie odnaleziono komunikatów URPL, EMA, FDA.

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

EMA w swoim raporcie oceniającym potwierdziła skuteczność ekulizumabu we wskazaniach rejestracyjnych, w tym aHUS. Wskazano, iż ogólna relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ekulizumabu jest pozytywna. [EMA AR 2019]

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W 25.08.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Nefrologiczne (PTN): <https://ptnfro.pl/>;
 - Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT): <http://pthit.pl/>;
 - Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej (PTOHD): <https://ptohd.pl/>;
 - Polskie Towarzystwo Nefrologii Dziecięcej (PTNFD): <http://ptnfd.org/>;
- ogólnoeuropejskie:
 - European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT): <https://www.ebmt.org/>;
 - European Hematology Association (EHA): <https://ehaweb.org/>;
- światowe:
 - International Society of Hematology (ISH): <https://www.ishworld.org/>;
 - International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH): <https://www.isth.org/>;
 - International Society of Nephrology (ISN): <https://www.theisn.org/>.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 wytyczne kliniczne: polskie z 2019 r. (PTN) oraz międzynarodowe z 2016 r. (Up To Date) i 2013 r. (Salvadori).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTN 2019 (Polska)</p>	<p>Postępowanie w atypowym zespole hemolityczno-mocznicowym – stanowisko Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego</p> <p>W obecnej praktyce klinicznej terapeutyczna wymiana osocza (plazmafereza) pozostaje leczeniem wstępnym u prawie wszystkich dorosłych chorych z HUS poza postacią uwarunkowaną obecnością toksyn bakteryjnych (np. Shiga-toksyny). Takie same postępowanie jak w aHUS dotyczy też plamicy zakrzepowej małopłytkowej (TTP), tak więc powinno być ono podjęte jeszcze przed uzyskaniem wyniku badania aktywności ADAMTS13, które umożliwiają zróżnicowanie tych postaci. Wlewy świeżo mrożonego osocza i zabiegi plazmaferezy powinny być rozpoczęte niezwłocznie. Jeśli u chorego stwierdza się małopłytkowość bez uchwytnej przyczyny i niedokrwistość hemolityczną, mikroangiopatyczną (z charakterystyczną obecnością schistocytów w rozmazie krwi obwodowej) leczenie osoczem i jego wymiany są konieczne i powinny być podjęte jak najszybciej.</p> <p>Z uwagi na brak badań porównawczych z randomizacją oceniających zastosowanie plazmaferezy w leczeniu aHUS obecne zalecenia Amerykańskiej Agencji Aferezy (edycja 7.) nie zalecają zastosowania plazmaferezy w leczeniu mikroangiopatii zakrzepowych uwarunkowanych defektami układu dopełniacza (klasa III, stopień 1c w przypadku mutacji MCP, 2C w innych mutacjach) natomiast metoda ta zalecana jest jako postępowanie pierwszego wyboru (klasa I) w przypadku występowania przeciwciał skierowanych przeciwko czynnikowi H układu dopełniacza. W tym ostatnim przypadku wykazano też skuteczność stosowania rytuksymabu i innych leków immunosupresyjnych. Leczenie plazmaferezą powinno być prowadzone do czasu rozpoczęcia leczenia celowanego lub remisji choroby.</p> <p>Ekulizumab stanowi obecnie jedyne dostępne, celowane leczenie aHUS. Poza niezwykle rzadko występującymi postaciami aHUS spowodowanymi defektami enzymatycznymi np. brakiem kinazy ε diacylglicerolu (DGKE) inne przypadki aHUS odpowiadają na leczenie ekulizumabem. Leczenie ekulizumabem upośledza czynność układu dopełniacza stanowiącego mechanizm obronny przed zakażeniami bakteryjnymi i dlatego chorzy otrzymujący ten lek powinni być szczepieni przeciwko meningokokom i należy u nich wprowadzić długoterminową ochronę przed zakażeniami.</p> <p>Terapia wspomagająca jest postępowaniem wielokierunkowym, prowadzonym indywidualnie, zależnym od przebiegu choroby i jej powikłań u danego chorego. Obejmuje ona w pierwszej kolejności kontrolę i wyrównywanie zaburzeń wodnych i elektrolitowych typowych dla ostrego uszkodzenia nerek, kontrolę ciśnienia tętniczego i podawanie leków przeciwnadciśnieniowych, zapobieganie i leczenie napadów drgawkowych w przypadkach gdy choroba zajmuje ośrodkowy układ nerwowy oraz dializoterapię w razie wystąpienia ciężkiej niewydolności nerek. W przypadku znacznej niedokrwistości zagrażającej życiu konieczne jest przetoczenie</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>koncentratu krwinek czerwonych. Przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych powinno być ograniczone do przypadków aktywnego krwawienia lub konieczności przeprowadzenia doraźnych zabiegów chirurgicznych, nie należy przetaczać płytek krwi gdy ich liczba jest większa niż 10000/mm³.</p> <p><u>aHUS u dzieci</u></p> <p>Do niedawna jedynym leczeniem aHUS było stosowanie terapeutycznych wymian osocza lub powtarzanych infuzji w celu usunięcia przeciwciał i zastąpienia niedoboru czynników regulatorowych układu dopełniacza. Ekulizumab umożliwia również bezpieczne przeszczepienie nerki u dzieci, u których doszło do ich schyłkowego uszkodzenia w wyniku aHUS. Leczenie tym lekiem jest najdroższą terapią w specjalności nefrologia dziecięca i w wielu krajach ekulizumab jest dostępny w ramach specjalnych programów.</p> <p>Zgodnie z aktualnymi wytycznymi leczenie powinno być długoterminowe, do końca życia. W chwili obecnej trwają badania nad indywidualizacją dawkowania oraz długości leczenia ekulizumabem. Publikowane są doniesienia o możliwości wcześniejszego przerwania leczenia w wybranych przypadkach z zachowaniem ścisłego nadzoru i ponownej terapii w przypadku nawrotu.</p> <p>Ze względu na mechanizm działania ekulizumab powoduje zwiększenie wrażliwości na zakażenia szczepami bakterii otoczkowych m.in. Neisseria meningitidis i wystąpienia posocznicy meningokokowej. Przed rozpoczęciem leczenia dzieci powinny być zaszczepione przeciw meningokokom o serotypach A, C, Y, W 135 i B. U dzieci szczepionych dodatkowo zalecana jest profilaktyka antybiotykowa. Niezbędne są również szczepienia przeciwko pneumokokom i Haemophilus influenzae, które aktualnie jako szczepienia obowiązuje znajdują się w kalendarzu szczepień.</p> <p><u>Nawrót aHUS po transplantacji</u></p> <p>Leczenie nawrotu aHUS polega na stosowaniu ekulizumabu, w przypadku niedostępności leku terapię należy rozpocząć od zabiegów plazmaferezy. Postępowanie profilaktyczne po transplantacji zależy od ryzyka nawrotu aHUS. W przypadku patogennych mutacji stosuje się ekulizumab. Czas leczenia aHUS po transplantacji ekulizumabem nie został określony.</p> <p><u>Mikroangiopatia zakrzepowa (thrombotic microangiopathy, TMA)</u></p> <p>TMA po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych opisywany jest w 10-40% przypadków allogenicznych transplantacji i związana jest z wysoką śmiertelnością od 21% do 75%. Wiele czynników przyczynia się do rozwoju TMA po transplantacji szpiku takich jak: CN1, choroba przeszczep przeciw gospodarzowi, niezgodność w układzie HLA pomiędzy dawcą i biorcą, chemioterapia, radioterapia, zakażenia. Opisywane są także nieliczne przypadki aHUS związanego z mutacjami regulatorów układu dopełniacza. Nie ma optymalnej terapii TMA po przeszczepieniu szpiku. Opisywano skuteczność ekulizumabu, brak jest jednak prospektywnych badań.</p> <p><i>Siła zaleceń i jakość dowodów: nie podano</i></p>
Up To Date 2016 (międzynarodowe)	<p><u>Wytyczne dotyczące HUS wywołanego zaburzeniami układu dopełniacza</u></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 (1B). Jednakże, leczenie ekulizumabem jest drogie i z tego powodu może być niedostępne dla części pacjentów. U tych chorych zalecane jest stosowanie leczenia osoczem (2B).</p> <p>U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek rekomendowane jest przeprowadzenie transplantacji nerek od niespokrewnionego dawcy (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>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<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 (1B). Jednakże, leczenie ekulizumabem jest drogie i z tego powodu może być niedostępne dla części pacjentów. U tych chorych zalecane jest stosowanie leczenia osoczem (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 z doświadczeniem w przeszczepianiu narządów oraz po przeprowadzeniu indywidualnej dla każdego pacjenta oceny ryzyka.</p> <p><i>Poziomy rekomendacji: 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 społecznej; 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.</i></p>
<p>Salvadori 2013 (międzynarodowe)</p>	<p><u>Rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia HUS</u></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, oddziału 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 m kroangiopatii zakrzepowej.</p> <p><u>Rekomendacje dotyczące leczenia osoczem</u></p> <p>U wszystkich pacjentów z podejrzeniem aHUS w pierwszej kolejności powinna zostać wykonana plazmafereza (jako I linia leczenia) i/lub wlew mrożonego osocza. Leczenie powinno zostać rozpoczęte tak szybko, jak to możliwe. Terapię osoczem należy wykonywać tak często, jak to możliwe, aż do uzyskania prawidłowej liczby płytek krwi, hemoglobiny i LDH. Brak poprawy po terapii osoczem można przypisać różnym przyczynom: HUS z powodu nieprawidłowego metabolizmu kobalaminy lub wrodzonego niedoboru ADAMTS13 lub nieprawidłowości dopełniacza opornych na leczenie plazmowe. W takich przypadkach należy rozważyć inne leczenie.</p> <p><u>Rekomendacje dotyczące przeszczepienia nerek u pacjentów z HUS</u></p> <p>Przeszczepienie nerek nie jest zalecane u pacjentów z mutacjami czynników H i I. Pacjenci z mutacją czynnika MCP, bez powiązanej mutacji w czynnikach H, I, B, C3 oraz bez przeciwciał przeciwko czynnikowi H, mają niskie ryzyko nawrotu choroby po przeszczepieniu. U pacjentów z mutacją czynnika B lub C3 ryzyko nawrotu choroby jest wysokie. U pacjentów z przeciwciałami przeciwko czynnikowi H należy przed transplantacją zastosować leczenie obniżające ich miano. Niezalecane jest przeszczepienie nerek od żywego spokrewnionego dawcy. 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><i>Siła zaleceń i jakość dowodów: nie podano</i></p>

PTN – Polskie Towarzystwo Nefrologiczne

Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne (w postępowaniu u dorosłych i dzieci z aHUS) w ramach terapii lekowej wymieniają ekulizumab. Jest to jedyna farmakoterapia wskazywana zarówno w wytycznych polskich jak

i międzynarodowych. W ramach pozostałych terapii wymieniono plazmaferezę, przeszczep nerek lub jednoczesny przeszczep nerek i wątroby.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie (farmakologiczne).

6. Konkurencyjność cenowa

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych – zgodnie z zapisami ustawy o świadczeniach.

W załączonym do zlecenia wniosku wskazano wartość netto 3 miesięcy terapii produktem leczniczym Soliris (ekulizumab): 21 fiolek á 300 mg/30 ml (10 mg/ml). Dawkowanie wg wniosku obejmuje „Faza leczenia początkowego: 900 mg co tydzień przez 4 tygodnie; Faza leczenia podtrzymującego: 1 200 mg w piątym tygodniu; następnie 1 200 mg co 14 dni (do uzyskania poprawy klinicznej)”. Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (aHUS) jest jednym ze wskazań rejestracyjnych produktu leczniczego Soliris, a wnioskowany sposób dawkowania odpowiada dawkowaniu w aHUS zalecanemu w ChPL⁷.

Wnioskowana ilość opakowań (21 fiolek) nie pokrywa zapotrzebowanie wynikającego z przedstawionego w załączonym do wniosku dawkowania w okresie 3 miesięcy terapii (28 fiolek), przy założeniu, iż okres 3 miesięcy odpowiada 12 tygodniom.

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ (z dnia 24.08.2020 r.) produkt leczniczy Soliris (ekulizumab) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach programów lekowych B.95. „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D 59.3)” oraz B.96. „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)”.

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej.

Tabela 9. Ceny i koszty produktu leczniczego Soliris

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3 mies. terapii [PLN]	
		Ilość fiolek wskazana w zleceniu MZ	Dawkowanie wskazane w zleceniu MZ
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████ ^A	██████████ (netto) / ██████████ (brutto) ^A	██████████ (netto) / ██████████ (brutto) ^A
według obwieszczenia MZ z dnia 24.08.2020 r.	19 279,13 ^B	404 861,73 (brutto) ^B	539 815,64 (brutto) ^B

^A podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

^B cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcy terapii produktem leczniczym Soliris (ekulizumab) wynosi: ██████████ PLN brutto, natomiast koszt ten oszacowany na podstawie obwieszczenia MZ wynosi 404,86 tys. PLN brutto.

W przypadku uwzględnienia ilości potrzebnych fiolek wynikającej z przedstawionego w załączonym do wniosku dawkowania, koszt 3 miesięcy terapii ekulizumabem oszacowany na podstawie wniosku MZ wynosi ██████████ PLN brutto, natomiast koszt ten oszacowany na podstawie obwieszczenia MZ: 539,82 tys. PLN brutto.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistych cen leku oraz długości terapii, a także ilości potrzebnych fiolek.

W toku procesu analitycznego nie zidentyfikowano alternatywnych technologii możliwych do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu. Odnalezione rekomendacje oraz informacje przekazane w zleceniu MZ wskazują, że na rozważanym etapie leczenia brak jest aktywnych komparatorów dla ekulizumabu.

⁷ Schemat dawkowania w aHUS, odpornej na leczenie gMG i NMOsD u dorosłych pacjentów (w wieku ≥18 lat) obejmuje czterotygodniową fazę leczenia początkowego, a następnie fazę leczenia podtrzymującego.

- Faza leczenia początkowego: dawka 900 mg produktu Soliris, podawana w infuzji dożylniej trwającej 25–45 minut (35 minut ± 10 minut), co tydzień przez pierwsze 4 tygodnie.
- Faza leczenia podtrzymującego: dawka 1200 mg produktu Soliris, podawana w infuzji dożylniej trwającej 25–45 minut (35 minut ± 10 minut) w piątym tygodniu, a następnie dawka 1200 mg podawana w infuzji dożylniej trwającej 25–45 minut (35 minut ± 10 minut) co 14 ± 2 dni.

Dzieci i młodzież z aHUS o masie ciała ≥ 40 kg są leczone zgodnie z odpowiednimi zaleceniami dotyczącymi dawkowania jak w przypadku pacjentów dorosłych.

7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6. niniejszego opracowania.

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

- Greenbaum 2016 L.A. Greenbaum, M. Fila, G Ardissino, Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome, *Kidney International* (2016) 89, 701–711; <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2015.11.026>
- Menne 2019 Menne et al., Outcomes in patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated with eculizumab in a long-term observational study *BMC Nephrology* (2019) 20:125 <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1314-1>
- Rondeau 2019 E. Rondeau, S.R. Cataland, I. Al-Dakkak, Eculizumab Safety: Five-Year Experience From the Global Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Registry, *Kidney Int Rep* (2019) 4, 1568–1576; <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2019.07.016>

Rekomendacje kliniczne

- PTN 2019 M. Nowicki, A. Dębska-Ślizień, M. Durlik, Postępowanie w atypowym zespole hemolityczno-mocznicowym – stanowisko Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego, *NEPROL. DIAL. POL.* 2019, 23, 55-68
- Salvadori 2013 M. Salvadori, E. Bertoni, Update on hemolytic uremic syndrome: Diagnostic and therapeutic recommendations, *World J Nephrol* 2013 August 6; 2(3): 56-76
- UpToDate 2016 P. Niaudet, Complement-mediated hemolytic uremic syndrome, <https://www.uptodate.com/contents/complement-mediated-hemolytic-uremic-syndrome-in-children>

Pozostałe publikacje

- ChPL Lek Soliris Charakterystyka Produktu Leczniczego X (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 1.07.2020 r.)
- Obwieszczenie MZ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2020 r.
- Szczeklik 2018 P. Gajewski, A. Szczeklik, *Interna Szczeklika* 2018
- OT.422.55.2020 Soliris (ekulizumab) we wskazaniu: zespół hemolityczno-mocznicowy (ICD-10: D59.3)

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 26.08.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#41	Search: (((Hematopoietic Stem Cell Transplantation) OR (HSCT)) OR (Hematopoietic Stem Cell Transplantation[Supplementary Concept])) AND (((("eculizumab" [Supplementary Concept]) OR (eculizumab*[Title/Abstract]) OR (soliris[Title/Abstract]) OR (Alexion[Title/Abstract]) OR (((5G1.1) OR (H5G1.1VHC+H5G1.1VLC)) OR (H5G1.1)) OR (H5G1-1)) OR (H5G11))) AND (((((hemolytic-uremic syndrome[Title/Abstract]) OR (hemolytic uremic syndrome[Title/Abstract])) AND (atypical[Title/Abstract])) OR ((atypical hemolytic uremic syndrome[Title/Abstract]) OR (atypical hemolytic-uremic syndrome[Title/Abstract]))) OR (aHUS[Title/Abstract]) OR ((thrombotic microangiopathy[Title/Abstract]) OR ((thrombotic[Title/Abstract]) AND (microangiopat*[Title/Abstract]))))	41
#40	Search: ((Hematopoietic Stem Cell Transplantation) OR (HSCT)) OR (Hematopoietic Stem Cell Transplantation[Supplementary Concept])	64,970
#39	Search: HSCT	64,513
#38	Search: Hematopoietic Stem Cell Transplantation	64,120
#37	Search: Hematopoietic Stem Cell Transplantation[Supplementary Concept]	0
#20	Search: (((("eculizumab" [Supplementary Concept]) OR (eculizumab*[Title/Abstract]) OR (soliris[Title/Abstract]) OR (Alexion[Title/Abstract]) OR (((5G1.1) OR (H5G1.1VHC+H5G1.1VLC)) OR (H5G1.1)) OR (H5G1-1)) OR (H5G11))) AND (((((hemolytic-uremic syndrome[Title/Abstract]) OR (hemolytic uremic syndrome[Title/Abstract])) AND (atypical[Title/Abstract])) OR ((atypical hemolytic uremic syndrome[Title/Abstract]) OR (atypical hemolytic-uremic syndrome[Title/Abstract]))) OR (aHUS[Title/Abstract]) OR ((thrombotic microangiopathy[Title/Abstract]) OR ((thrombotic[Title/Abstract]) AND (microangiopat*[Title/Abstract]))))	746
#19	Search: (((((hemolytic-uremic syndrome[Title/Abstract]) OR (hemolytic uremic syndrome[Title/Abstract])) AND (atypical[Title/Abstract])) OR ((atypical hemolytic uremic syndrome[Title/Abstract]) OR (atypical hemolytic-uremic syndrome[Title/Abstract]))) OR (aHUS[Title/Abstract]) OR ((thrombotic microangiopathy[Title/Abstract]) OR ((thrombotic[Title/Abstract]) AND (microangiopat*[Title/Abstract]))))	5,391
#18	Search: (thrombotic microangiopathy[Title/Abstract]) OR ((thrombotic[Title/Abstract]) AND (microangiopat*[Title/Abstract]))	4,435
#17	Search: (thrombotic[Title/Abstract]) AND (microangiopat*[Title/Abstract])	4,435
#16	Search: thrombotic microangiopathy[Title/Abstract]	3,420
#15	Search: aHUS[Title/Abstract]	891
#14	Search: (atypical hemolytic uremic syndrome[Title/Abstract]) OR (atypical hemolytic-uremic syndrome[Title/Abstract])	1,102
#13	Search: ((hemolytic-uremic syndrome[Title/Abstract]) OR (hemolytic uremic syndrome[Title/Abstract])) AND (atypical[Title/Abstract])	1,284
#12	Search: atypical[Title/Abstract]	126,645
#11	Search: (hemolytic-uremic syndrome[Title/Abstract]) OR (hemolytic uremic syndrome[Title/Abstract])	5,920
#10	Search: hemolytic uremic syndrome[Supplementary Concept]	0
#9	Search: hemolytic-uremic syndrome[Supplementary Concept]	0
#8	Search: atypical hemolytic uremic syndrome[Supplementary Concept]	0
#7	Search: (((("eculizumab" [Supplementary Concept]) OR (eculizumab*[Title/Abstract]) OR (soliris[Title/Abstract]) OR (Alexion[Title/Abstract]) OR (((5G1.1) OR (H5G1.1VHC+H5G1.1VLC)) OR (H5G1.1)) OR (H5G1-1)) OR (H5G11)))	1,807
#6	Search: (((5G1.1) OR (H5G1.1VHC+H5G1.1VLC)) OR (H5G1.1)) OR (H5G1-1)) OR (H5G11)	1,786
#5	Search: Alexion[Title/Abstract]	43
#3	Search: soliris[Title/Abstract]	39
#2	Search: eculizumab*[Title/Abstract]	1,637
#1	Search: "eculizumab" [Supplementary Concept] Sort by: Most Recent	980