



IGNORANTIA NOCET

Ultomiris[®] (rawulizumab) w leczeniu dorosłych chorych na napadową nocną hemoglobinurię

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Alexion SAS Europe

Warszawa, 04.03.2021 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

W dniu 04.03.2021 r. analiza ekonomiczna została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.1.2021.MKS.13

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości;
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Modelowanie ⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊗ Analiza wrażliwości; ⊗ Opracowanie wyników; ⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Walidacja modelu; ⊗ Wielokierunkowa analiza wrażliwości; ⊗ Wnioski i dyskusja
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Modelowanie; ⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊗ Analiza wrażliwości; ⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy;

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszkę i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Alexion SAS Europe, która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	9
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	13
2. Strategia analityczna.....	14
3. Perspektywa	14
4. Horyzont czasowy	15
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	15
5.1. Skuteczność kliniczna	15
5.2. Profil bezpieczeństwa.....	17
6. Technika analityczna.....	18
7. Modelowanie.....	19
7.1. Struktura modelu.....	20
7.1.1. Stany uwzględnione w modelu	21
7.1.2. Charakterystyka chorych wchodzących do modelu	24
7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	25
7.2.1. Prawdopodobieństwa związane z występowaniem przełomów hemolitycznych (BTH).....	26
7.2.2. Prawdopodobieństwo wystąpienia spontanicznej remisji.....	30
7.2.3. Prawdopodobieństwa zgonu	31
7.3. Prawdopodobieństwa transfuzji koncentratu krwinek czerwonych.....	32
7.4. Jakość życia w modelu Markowa	34

7.5. Horyzont czasowy w modelu	41
7.6. Dyskontowanie.....	42
8. Analiza kosztów.....	42
8.1. Koszt leków	45
8.1.1. Dawkowanie leków.....	45
8.1.2. Ceny leków	49
8.1.3. Zestawienie kosztów leków	50
8.2. Koszty podania leków.....	51
8.3. Koszty koncentratu krwinek czerwonych	52
8.4. Koszty podania koncentratu krwinek czerwonych.....	53
8.5. Koszt leczenia zdarzeń związanych z przełomem hemolitycznym.....	54
8.6. Koszt kwalifikacji do programu lekowego	55
8.7. Koszt diagnostyki, monitorowania oraz oceny skuteczności leczenia	56
8.8. Całkowity koszt różniący	56
9. Założenia i dane wejściowe	58
10. Wyniki analizy	71
10.1. Analiza kosztów-użyteczności	71
10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	75
11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy	76
12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości.....	86
12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej.....	87
12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)	88

13. Walidacja modelu	93
13.1. Walidacja wewnętrzna.....	93
13.2. Walidacja konwergencji.....	95
13.3. Walidacja zewnętrzna	95
14. Ograniczenia i założenia	96
15. Podsumowanie i wnioski końcowe	98
16. Dyskusja	99
17. Załączniki	103
17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	103
17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	103
17.1.2. Strategia wyszukiwania	103
17.1.3. Selekcja badań.....	104
17.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	106
17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	106
17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	106
17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	106
17.2.2. Strategia wyszukiwania	107
17.2.3. Selekcja badań.....	108
17.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	110

17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	110
17.3. Wyniki badania kwestionariuszowego	111
17.4. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej.	113
17.5. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	113
18. Spis tabel	117
19. Spis rysunków	121
20. Bibliografia.....	122

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AE	ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane
AKL	analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	analiza weryfikacyjna AOTMiT
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
b.d.	brak danych
BTH	ang. <i>breakthrough hemolysis</i> – zdarzenia związane z wystąpieniem objawów przełomu hemolitycznego
C5-BTH	ang. <i>C5-breakthrough hemolysis</i> – zdarzenia związane z wystąpieniem objawów przełomu hemolitycznego spowodowane przez zaprzestanie działania leku i jego zdolności do zahamowania aktywacji białka C5
CAC-BTH	ang. <i>complement-amplifying-condition-breakthrough hemolysis</i> – zdarzenia związane z wystąpieniem objawów przełomu hemolitycznego warunkowane podwyższoną aktywnością układu dopełniacza towarzyszącą czynnikiem ryzyka
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
CEAC	ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i> – krzywe opłacalności kosztowej
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
DCE	ang. <i>discrete choice experiment</i> – modelowanie metodą dyskretnych wyborów
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
EKU	ekulizumab
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków, dawniej używanym skrótem jest EMEA
EORTC QLQ-C30	ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire</i> – kwestionariusz jakości życia-C30 Europejskiej Organizacji do spraw Leczenia i Badań Nad Rakiem
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
EUR	euro
FACIT	ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy</i> – kwestionariusz oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych
GGN	górną granicą normy
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – współczynnik hazardu
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
ICD-10	ang. <i>International Classification of Diseases</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób

Skrót	Rozwinięcie
ICER	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – współczynnik kosztów-efektywności
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IS	istotność statystyczna
LDH	ang. <i>lactate dehydrogenase</i> , dehydrogenaza mleczanowa
LYG	ang. <i>life years gained</i> – zyskane lata życia
m.c.	masa ciała
MRS	ang. <i>marginal rate of substitution</i> , krańcowa stopa substytucji
MZ	Minister Zdrowia
N	analizowana liczebność parametru
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NMA	ang. <i>network meta-analysis</i> – metaanaliza sieciowa
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PIGA	ang. <i>phosphatidylinositol glycan class A</i> – glikan fosfatydyloinozytolu klasy A
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PLC	placebo
PLN	polski złoty
PNH	ang. <i>paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i> – napadowa nocna hemoglobinuria
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
RAW	rawulizumab
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
SD	ang. <i>stable disease</i> – stabilizacja choroby
sd	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
TA	ang. <i>transfusion avoidance</i> – uniknięcie transfuzji
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce rawulizumabu (Ultomiris®) w leczeniu dorosłych chorych na napadową nocną hemoglobinurię. Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią dorośli chorzy na napadową nocną hemoglobinurię:

- ⊕ u których obserwuje się hemolizę i jeden lub kilka objawów klinicznych wskazujących na dużą aktywność choroby;
- ⊕ stabilnych klinicznie po otrzymaniu leczenia ekulizumabem przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy.

METODYKA

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie rawulizumab porównano z komparatorem wskazanym w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. ekulizumabem.

Do oceny opłacalności stosowania rawulizumabu względem powyższego komparatora wykonano analizę użyteczności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, tj. na wynikach następujących badań klinicznych: *ALXN1210-PNH-301* (publikacja Lee 2019) i *ALXN1210-PNH-302* (publikacja Kulasekararaj 2019), przy pomocy których bezpośrednio porównano wnioskowaną technologię z komparatorem.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model Markowa dostarczony przez Wnioskodawcę. W modelu Markowa uwzględniono dane kosztowe oraz komparatory odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego

z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszty leków, koszty podania leków, koszty koncentratu krwinek czerwonych, koszty podania koncentratu krwinek czerwonych, koszty leczenia zdarzeń związanych z przełomem hemolitycznym, koszty kwalifikacji do programu lekowego, oraz dodatkowo w przypadku uwzględnienia zmodyfikowanej śmiertelności związanej z występowaniem przełomów hemolitycznych - koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia. Ponadto, w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka. W związku z tym wyniki zaprezentowano w wariantach uwzględniającym i nieuwzględniającym proponowaną umowę podziału ryzyka.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnim horyzoncie czasowym. Rozpatrywane w analizie perspektywy są zbieżne ponieważ pacjent nie dopłaca do leczenia na żadnym jego etapie.

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

WYNIKI

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA) dla rawulizumab vs ekulizumab

Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS

[Redacted content]

Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS

[Redacted content]

[Redacted text block]

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy wskazują, że największy wpływ na wyniki porównania rawulizumabu z ekulizumabem mają następujące parametry / scenariusze (w wariancie bez RSS):

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Biorąc pod uwagę ultra-rzadkie wskazanie do stosowania Ultomiris®, wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność leczenia produktem finansowanie rawulizumabu z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Finansowanie rawulizumabu u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego, cechującego się skutecznym, długotrwałym działaniem produktu leczniczego w leczeniu dorosłych chorych na napadową nocną hemoglobinurię, co przyczyni się do znacznej poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce rawulizumabu (Ultomiris®) w leczeniu dorosłych chorych na napadową nocną hemoglobinurię:

- ⊕ u których obserwuje się hemolizę i jeden lub kilka objawów klinicznych wskazujących na dużą aktywność choroby;
- ⊕ stabilnych klinicznie po otrzymywaniu leczenia ekulizumabem przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe).

Populacja:

Dorośli chorzy na napadową nocną hemoglobinurię:

- ⊕ u których obserwuje się hemolizę i jeden lub kilka objawów klinicznych wskazujących na dużą aktywność choroby;
- ⊕ stabilni klinicznie po otrzymywaniu leczenia ekulizumabem przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy.

Interwencja:

- ⊕ rawulizumab (RAW).

Komparator:

- ⊕ ekulizumab (EKU),

Wyniki:

- ⊕ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- ⊕ efekty zdrowotne mierzono za pomocą lat życia skorygowanych o jakość.

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu wnioskowanej populacji [*Analiza kliniczna*].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej*.

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na dostosowanym do warunków polskich modelu otrzymanym od Zamawiającego, w którym uwzględniono wyniki porównania bezpośredniego dla rawulizumabu względem ekulizumabu stosowanych w Polsce w leczeniu dorosłych chorych na napadową nocną hemoglobinurię:

- ⊗ u których obserwuje się hemolizę i jeden lub kilka objawów klinicznych wskazujących na dużą aktywność choroby;
- ⊗ stabilnych klinicznie po otrzymywaniu leczenia ekulizumabem przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy.

Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej, Danych dostarczonych przez Zamawiającego* oraz danych z przeprowadzonego *Badania kwestionariuszowego wśród polskich ekspertów klinicznych leczących chorych na PNH (ang. paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, napadowa nocna hemoglobinuria)*.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model semi-Markowa zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości / scenariuszy wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊗ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia);
- ⊗ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

4. Horyzont czasowy

Zgodnie w Wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta.

W związku z tym, że zróżnicowany efekt zdrowotny porównywanych terapii utrzymuje się przez całe życie chorego, w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5. Ocena wyników zdrowotnych

5.1. Skuteczność kliniczna

Zgodnie z wynikami *Analizy klinicznej* ocenę skuteczności rawulizumabu względem ekulizumabu dokonano dla dwóch grup chorych. Chorych uprzednio nieleczonych inhibitorem dopełniacza oraz chorych leczonych ekulizumabem. Ocena skuteczności dla pierwszej grupy została wykonana w oparciu o wyniki badania *Lee 2019*, opierającego się na hipotezie *non-inferiority* – przeprowadzonego w celu wykazania nie mniejszej skuteczności terapii RAW względem EKU. Określenie skuteczności w przytoczonym badaniu oparto o analizę dwóch równoważnych pod względem istotności punktów końcowych:

- ⊗ uniknięcie transfuzji (ang. *transfusion avoidance*, TA),
- ⊗ normalizacja stężenia LDH (ang. *lactate dehydrogenase*, dehydrogenaza mleczanowa).

Po potwierdzeniu hipotezy *non-inferiority* dla powyższych punktów końcowych, w badaniu dokonano oceny drugorzędowych punktów końcowych:

- ⊗ występowanie przełomów hemolitycznych (BTH);

- ⊗ procentowa zmiana stężenia LDH;
- ⊗ zmiana wyniku w skali FACIT (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy* – kwestionariusz oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych);
- ⊗ stabilizacja poziomu hemoglobiny.

Ocena punktów końcowych w badaniu *Lee 2019* odbyła się dla 26. tygodnia badania. Po udowodnieniu hipotezy o niemniejszej skuteczności, rozpoczynano badanie hipotezy *superiority* o przewadze RAW nad EKU. Dane dotyczące wszystkich analizowanych w badaniu punktów końcowych wskazują na wyższą skuteczność (bez osiągnięcia progu istotności statystycznej) w normalizacji stanu klinicznego oraz poprawę jakości życia chorych rozpoczynających terapię rawulizumabem, w porównaniu z leczeniem ekulizumabem.

Analiza dla chorych, którzy leczeni byli wcześniej ekulizumabem przynajmniej przez 6 miesięcy i mają stabilną kliniczną postać PNH została przeprowadzona na podstawie randomizowanego badania *Kulasekararaj 2019*. W badaniu udowodniono niemniejszą skuteczność rawulizumabu w porównaniu do ekulizumabu, w odniesieniu do analizowanych punktów końcowych. Wyniki analizy, pomimo braku osiągnięcia progu istotności statystycznej, wskazują na przewagę rawulizumabu nad komparatorem w leczeniu chorych stabilnych klinicznie ze względu na wcześniejszą terapię EKU.

W *Analizie klinicznej* przedstawiono wyniki z posterów z etapu przedłużenia obu badań - *ALXN1210-PNH-301* oraz *ALXN1210-PNH-302* (52 tygodni) – *Kulasekararaj 2019b* oraz *Hill 2019b*, potwierdzające utrzymywanie się efektów zdrowotnych w trakcie stosowania rawulizumabu. Dodatkowo w *Hill 2019b* wskazano, że ocena częstości występowania przełomów hemolitycznych w trakcie 100 pacjentolat wykazała 3-krotnie mniejszą częstotliwość zdarzeń BTH wśród chorych leczonych rawulizumabem w porównaniu do chorych stosujących ekulizumabem.

W ramach analizy skuteczności w *Analizie klinicznej* uwzględniono także dodatkowe wyniki z publikacji *Brodsky 2020* opisujące porównanie rawulizumabu z ekulizumabem w zakresie wpływu na ograniczenia występowania przełomów hemolitycznych. Wskazano, że czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia BTH był istotnie statystycznie dłuższy w grupie chorych stosujących rawulizumab w porównaniu ze stosującymi ekulizumab, a ryzyko wystąpienia przełomów hemolitycznych związanych z niekompletną inhibicją białka C5, było istotnie statystycznie niższe dla chorych stosujących RAW.

Dodatkowo, w ramach odpowiedzi na wymagania minimalne do *Analizy klinicznej* dołączono opis opublikowanej finalnie w czasopiśmie *Hematologica* pracy *Brodsky 2021* (wstępnie opisywana publikacja była dostępna w ramach e-publikacji przed drukiem). Charakterystyka danych zawartych w badaniu uwydatnia między innymi znaczenie porównywania częstości występowania przełomów hemolitycznych związanych z niekompletną inhibicją białka C5 (czyli powiązanych bezpośrednio z działaniem leku) dla oceny skuteczności RAW i Eku pod kątem zapobiegania wystąpienia BTH.

W *Analizie klinicznej* poszerzono także opis publikacji dotyczącej badania preferencji chorych z PNH dotyczącej wyboru terapii - pomiędzy rawulizumabem oraz ekulizumabem oraz wpływie terapii na jakość życia chorych [*Peipert 2020*].

Zgodnie z argumentacją przedstawioną w *Analizie klinicznej* można stwierdzić, iż rawulizumab to lek o przedłużonym działaniu, wykazujący wysoką, równorzędną ekulizumabowi skuteczność w leczeniu PNH, przy czym wysoce istotna jest przewaga RAW w zapobieganiu występowania przełomów hemolitycznych. Ponadto, charakterystyka epizodów BTH, które wystąpiły w trakcie opisywanych badań klinicznych, pozwala wnioskować o przewadze rawulizumabu nad ekulizumabem w zakresie skutecznej inhibicji aktywności białka C5. Związana z tym redukcja ryzyka wystąpienia przełomów hemolitycznych ogranicza prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń zakrzepowych, które stanowią główną przyczynę zgonów wśród chorych na PNH. Dodatkowo, co potwierdzono w badaniach preferencji chorych, terapia rawulizumabem ma wpływ na polepszenie jakości życia chorych na PNH.

Szczegółowy opis przytoczonych badań pozwalających na ocenę skuteczności analizowanych technologii zamieszczony jest w *Analizie klinicznej*.

W niniejszej analizie do modelowania skuteczności technologii wnioskowanej i komparatora oraz szacowania prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami w modelu wykorzystano dane jednostkowe z badań *ALXN1210-PNH-301* oraz *ALXN1210-PNH-302* [Dane od Zamawiającego] dotyczące:

- ⊗ częstości występowania przełomów hemolitycznych (BTH) oraz ich charakteru;
- ⊗ liczby transfuzji oraz zużycia koncentratów czerwonych krwinek;
- ⊗ jakości życia.

Dane wykorzystane do szacowania prawdopodobieństw występowania zdarzeń BTH zostały wykorzystane z okresu 52 tygodni obu analizowanych badań. [REDACTED]

Wartości, uzasadnienie ich wyboru do uwzględnienia w analizie podstawowej oraz do testowania w analizie wrażliwości oraz analizie scenariuszy przedstawiono w rozdziale 9. (Tabela 27., Tabela 28.).

5.2. Profil bezpieczeństwa

Zgodnie z wynikami *Analizy klinicznej* nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w występowaniu ciężkich działań/zdarzeń niepożądanych pomiędzy obserwowanymi ramionami analizowanych badań klinicznych – *Lee 2019* oraz *Kuleskararaj 2019*. Na podstawie analizy dodatkowych źródeł (w tym także danych z przedłużenia randomizacyjnego okresu badań klinicznych) określono, że rawulizumab ma podobny do ekulizumabu profil bezpieczeństwa. Szczegółowa analiza rodzaju oraz częstotliwości występowania działań/zdarzeń niepożądanych zamieszczona jest w *Analizie klinicznej*.

Ze względu na podobny profil bezpieczeństwa obu substancji w niniejszej analizie nie uwzględniono działań/zdarzeń niepożądanych.

6. Technika analityczna

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* analiza ekonomiczna powinna standardowo składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów. Uwzględniając fakt, że przeżycie chorych nie było punktem końcowym analizowanym w ramach badań uwzględnionych w *Analizie klinicznej*, w niniejszym raporcie odstąpiono od wykonania analizy kosztów-efektywności (CEA) z uwzględnieniem lat życia (LYG) jako wyniku zdrowotnego. Ponadto w przypadku stwierdzenia w ramach *Analizy klinicznej* równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie, należy przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów. W wyniku porównywania technologii dowiedziono niemniejszą skuteczność rawulizumabu względem ekulizumabu. Zgodnie z

przedstawionym podsumowaniem skuteczności technologii na podstawie badań randomizowanych, przedstawionym w *Analizie* klinicznej, rawulizumab ma jednak przewagę nad komparatorem, wskazując na wyższą skuteczność technologii wnioskowanej (bez osiągnięcia progu istotności statystycznej). W ramach analizy dodatkowych wyników skupiających się na charakterze występujących przełomów hemolitycznych dowiedziono jednak istotną statystycznie przewagę RAW nad EKU - w czasie do wystąpienia pierwszego zdarzenia BTH oraz w zmniejszonym ryzyku wystąpienia przełomów hemolitycznych związanych z niekompletną inhibicją białka C5 układu dopełniacza.

Dodatkowo podkreślany jest zarówno w literaturze [Badanie DCE 2019, Peipert 2019], jak i w przeprowadzonym *Badaniu kwestionariuszowym*, wpływ rawulizumabu na możliwość poprawy jakości życia, poprzez znaczne zmniejszenie częstotliwości podawania leku oraz skuteczną inhibicję układu dopełniacza.

W związku z tym, że wnioski z porównania wnioskowanej interwencji względem komparatorów są niejednoznaczne, a rawulizumab ma istotny wpływ na jakość życia chorych, odstąpiono od wykonania analizy minimalizacji kosztów, która nie byłaby w stanie oddać pełni wszystkich zalet technologii wnioskowanej.

Biorąc pod uwagę powyższe oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY), zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

Ponadto zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę **kosztów i konsekwencji** (CCA).

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o*

refundacji. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto*). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa GUS* PKB per capita wyniosło w Polsce 51 838 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **155 514 PLN**.

7. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania rawulizumabu względem ekulizumabu w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano dostosowany do warunków polskich kohortowy model semi-Markowa otrzymany od Zamawiającego. [REDACTED]

7.1. Struktura modelu

Wytyczne AOTMiT wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

W związku z tym, że zróżnicowany efekt zdrowotny porównywanych terapii, wynikający ze zróżnicowanych prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami, utrzymuje się przez całe życie chorego, w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy. [REDACTED]

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2016.

Napadowa nocna hemoglobinuria jest chorobą klonalnych krwiotwórczych komórek macierzystych wywołaną mutacją somatyczną w genie PIGA. Mutacja prowadzi do powstania klonu komórek potomnych pozbawionych białek pełniących funkcję inhibitorów układu dopełniacza. Okresowe nasilenie aktywności układu dopełniacza prowadzi do przełomów hemolitycznych charakteryzujących się wzmożonym rozpadem erytrocytów i objawiających się epizodami hemoglobinurii [Analiza problemu decyzyjnego]. W związku z tym w modelu uwzględniono szereg stanów związanych z wystąpieniem zdarzeń BTH.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.1.1. Stany uwzględnione w modelu

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

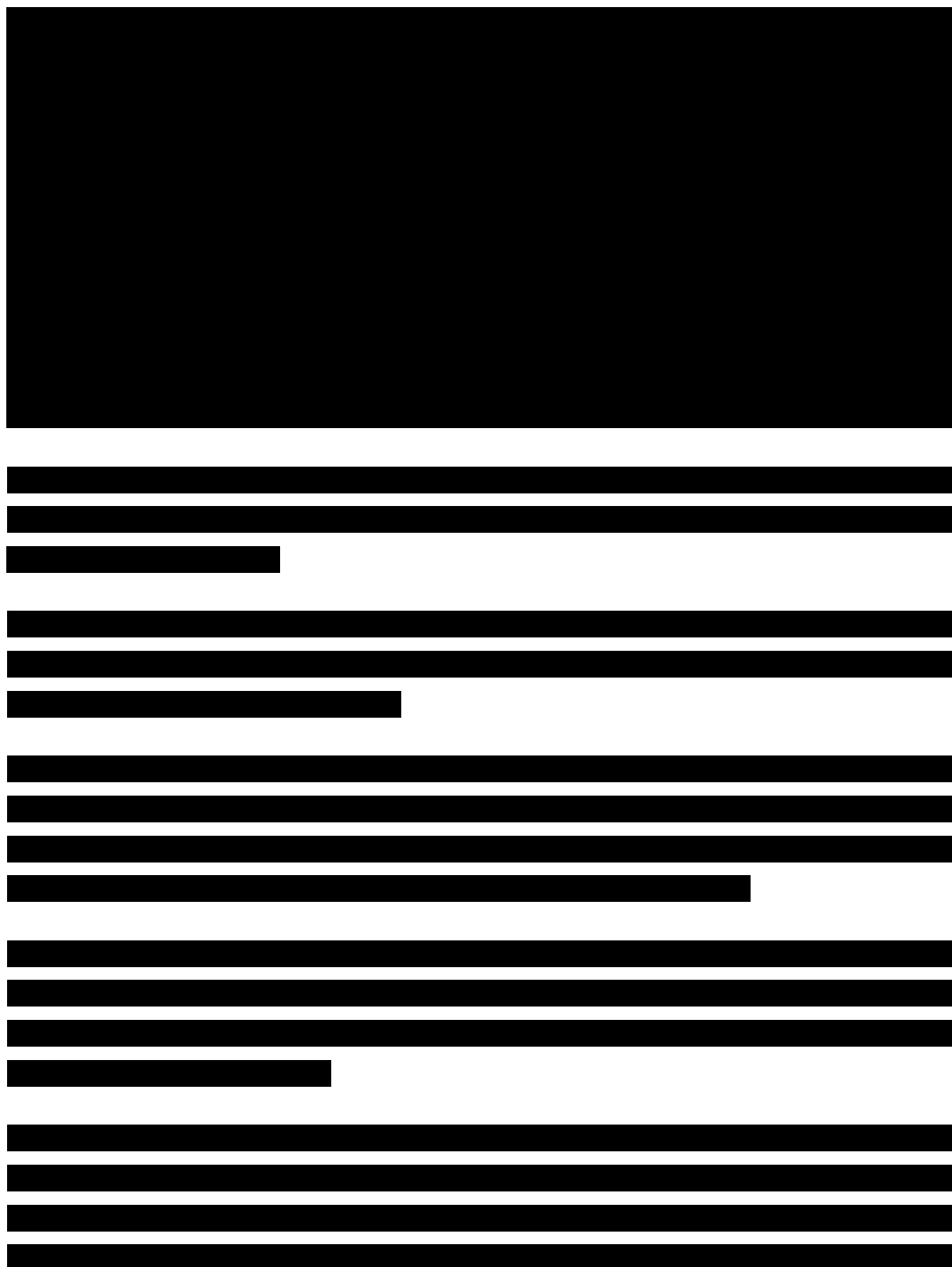
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

Rysunek 1.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 9.

7.1.2. Charakterystyka chorych wchodzących do modelu

W modelowaniu, zgodnie z aktualną polską praktyką kliniczną, uwzględniono trzy podgrupy chorych:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne odsetki wejściowe do uwzględnionych kohort – rozpatrywane wielkości przedstawiono i uzasadniono w rozdziale 9. (Tabela 27. oraz Tabela 28.)

Tabela 1.
Charakterystyka chorych wchodzących do modelu w analizie podstawowej

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami.

7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

[Redacted text block]

[Redacted] Kompletne macierze przejść dla wszystkich kohort, z uwzględnieniem opisanych poniżej prawdopodobieństw zawarte są w

modelu, który stanowi integralną część wniosku refundacyjnego. [REDACTED]

7.2.1. Prawdopodobieństwa związane z występowaniem przełomów hemolitycznych (BTH)

W celu oszacowania prawdopodobieństw związanych z występowaniem zdarzeń BTH wykorzystano dane jednostkowe z badań ALXN1210-PNH-301 oraz ALXN1210-PNH-302 dla

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W poniższych tabelach zawarto oszacowane prawdopodobieństwa.

Tabela 2.
Prawdopodobieństwa przejść związane z występowaniem zdarzeń BTH – kohorta 1,
ramię EKU

Tabela 3.
Prawdopodobieństwa przejść związane z występowaniem zdarzeń BTH – kohorta 1,
ramię RAW

Tabela 4.
Prawdopodobieństwa przejść związane z występowaniem zdarzeń BTH – kohorta 2
oraz 3, ramię EKU

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 5.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

7.2.2. Prawdopodobieństwo wystąpienia spontanicznej remisji

Zgodnie z dostępną literaturą u niektórych chorych na PNH może nastąpić spontaniczna remisja choroby [*Hillmen 1995, Socie 1996, Pullini 2011, Sahin 2014, Korkama 2018*].

W badaniu *Hillmen 1995* autorzy donoszą o przypadkach złagodzenia objawów choroby oraz potwierdzenia remisji za pomocą negatywnego testu Hama. Publikacja opisuje grupę 80 chorych leczonych w szpitalu w Londynie na przestrzeni lat 1940 – 1970 środkami wspomagającymi. Określono, że z grupy 35 opisywanych chorych, którzy przeżyli 10 lat lub więcej, u 12 nastąpiło znaczne polepszenie (tj. u 9 chorych zaobserwowano kompletną remisję z negatywnym wynikiem testu Hama, a u 3 chorych przedłużającą się remisję). W badaniu *Socie 1996* autorzy opisują chorych badanych we Francji w okresie 1950 – 1995. Spośród 220 przypadków PNH u 11 chorych (5%) zaobserwowano spontaniczną remisję. Przy czym autorzy badania zwracają uwagę na to, nie u wszystkich chorych wykonano testy spontanicznej remisji, dlatego określony odsetek może być obarczony pewnym błędem. Dodatkowo w literaturze można znaleźć także opisy przypadków spontanicznej remisji u chorych stosujących ekulizumab, którzy zaprzestali przyjmowania leku [*Pullini 2011, Sahin 2014*].

W jednym z nowszych badań *Korkama 2018*, przeprowadzonych na grupie 106 chorych na PNH z Finlandii, zaobserwowano znaczącą redukcję lub zanik klonów PNH u 6 pacjentów, po czasie 12,5 roku (mediana). Jednakże u dwójki chorych zaobserwowano następujące rozwinięcie białaczki, co oznacza również, że zmniejszenie klonów PNH może być pozytywnym lub negatywnym czynnikiem rokowniczym. Autorzy badania potwierdzają występowanie spontanicznej remisji u chorych z PNH, jednak wskazują na niższe odsetki występowania takich przypadków.

Rysunek 2.
Przebieg choroby dla pacjentów analizowanych w badaniu Hillmen 1995

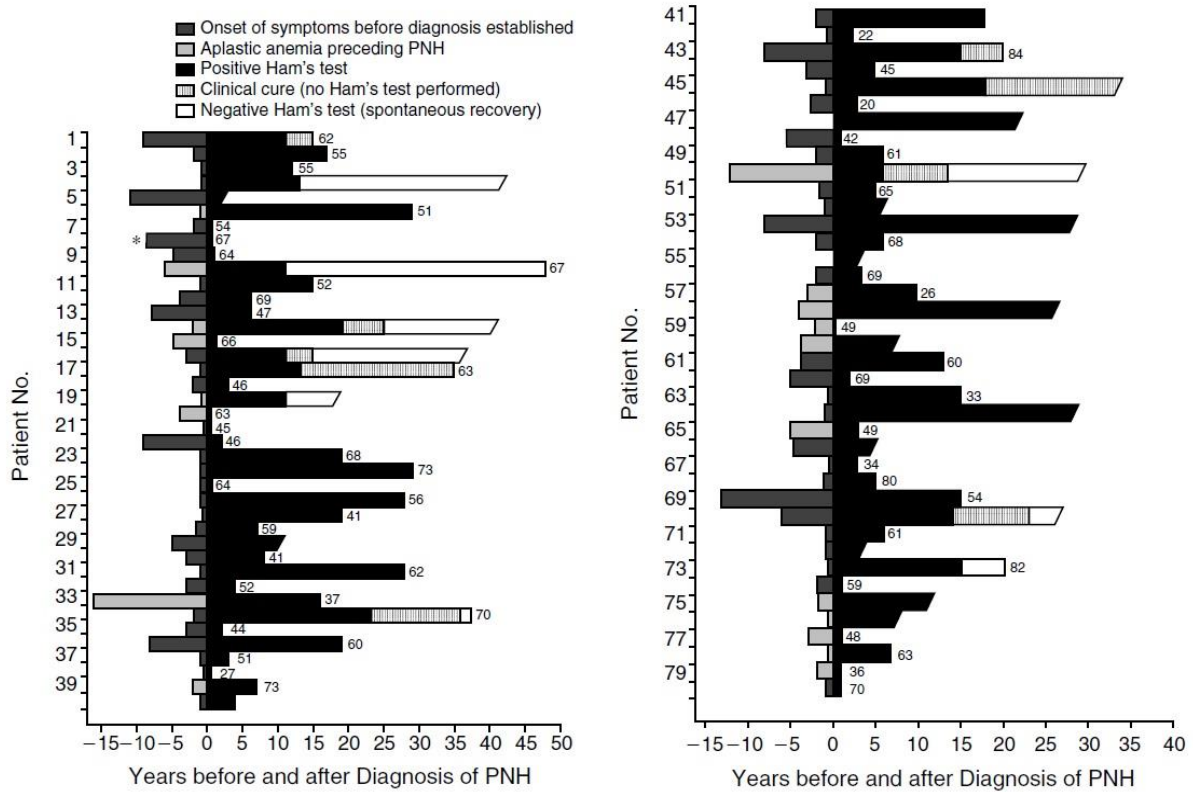
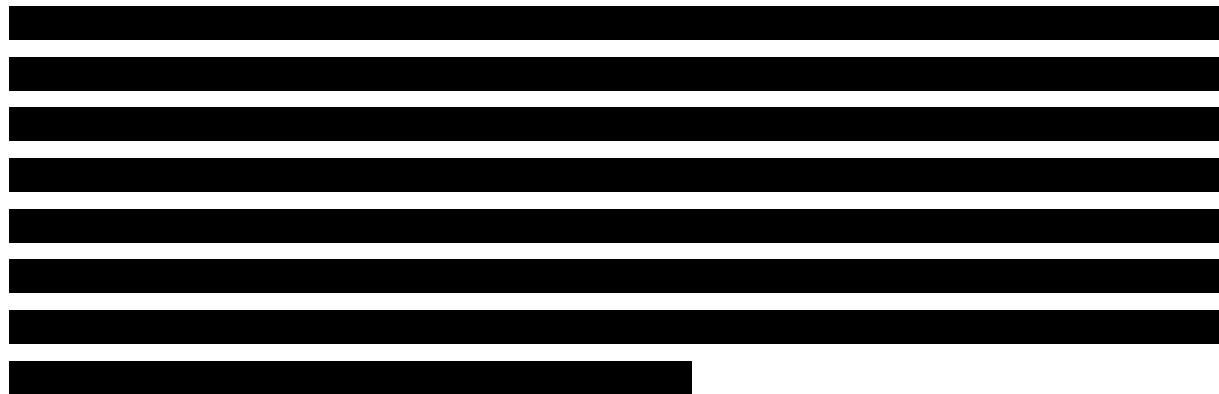


Figure 1. Course of illness in 80 Consecutive Patients with PNH.

The x axis indicates the years before and after the diagnosis of PNH, which is denoted by the zero on the axis. Bars ending in a straight line indicate patients who died, and their ages at death are shown; bars ending in a diagonal line indicate surviving patients. Nine patients had complete clinical recovery, with negative Ham's tests. Three additional patients had protracted clinical remissions, but Ham's test was not repeated during remission. The asterisk indicates a prolonged but unspecified period of symptoms before the diagnosis was established.



7.2.3. Prawdopodobieństwa zgonu



[REDACTED]

Niekontrolowana aktywność układu dopełniacza może zgodnie z literaturą prowadzić do różnorodnych konsekwencji klinicznych, w tym także bardzo poważnych, tj. zdarzeń zakrzepowych, uszkodzeń śródbłonna, zapaleń oraz stanów niedokrwienia. Utrzymujące się, nieleczone zdarzenie BTH może prowadzić do długiej, niekontrolowanej hemolizy, a w konsekwencji do zgonu chorego [Jang 2016, Pulini 2011]. [REDACTED]

[REDACTED]

7.3. Prawdopodobieństwa transfuzji koncentratu krwinek czerwonych

[REDACTED]

[Redacted content]

Tabela 8.
Oszacowane prawdopodobieństw wykonania transfuzji u chorego w trakcie zdarzeń BTH i poza przełomami hemolitycznymi, wraz ze średnią liczbą przetoczonych jednostek krwi na podstawie danych jednostkowych z badań klinicznych

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

7.4. Jakość życia w modelu Markowa

Stany uwzględnione w wykorzystanym w analizie modelu semi-Markowa wskazano w rozdziale 7.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Preferowaną przez AOTMiT (*Wytyczne AOTMiT*) oraz NICE (*NICE technology appraisal*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach). EQ-5D jest kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W ramach każdej z kategorii na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia definiowany jest jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

W związku z powyższym w analizie w pierwszej kolejności brano pod uwagę badania, w których jakość życia chorych mierzono z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D. ■

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

[Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

⊕ [Redacted text]

⊕ [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Tabela 9.
Współczynniki regresji oszacowane dla obu badań klinicznych, wykorzystane w analizie podstawowej

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 10.
Współczynniki regresji oszacowane w ramach eksperymentu DCE, wykorzystane w analizie podstawowej

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 11.
Wartości użyteczności dla populacji generalnej dla wyróżnionych grup wiekowych, wykorzystane jako „cap” w niniejszej analizie

W przypadku wystąpienia zgonu w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych.

[Redacted text block]

Tabela 12.
Wartości użyteczności dla uwzględnionych w analizie stanów

[Redacted text block]

Wartości użyteczności oraz uzasadnienie ich wyboru do analizy podstawowej i testowania w analizie wrażliwości przedstawiono w rozdziale 9. (Tabela 27).

7.5. Horyzont czasowy w modelu

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta, co jest tożsame z przyjęciem dożywotniego horyzontu czasowego.



Wnioskodawca nie jest w posiadaniu żadnych wytycznych (polskich lub zagranicznych), które zalecałyby wykonanie analizy dla innego horyzontu czasowego niż dożywotni, w tym horyzontu czasowego odpowiadającego okresowi trwania badań klinicznych. W związku z tym analiza wnioskodawcy nie obejmuje wariantu kalkulacji dla horyzontu czasowego odpowiedniego dla horyzontu badania klinicznego. Takie oszacowanie należy uznać za nieprawidłowe i nieinterpretowalne, ponieważ nie pozwala ono na wskazanie wszystkich wyników i kosztów związanych ze stosowaniem porównywanych terapii (koszty są niewspółmierne do wyniku zdrowotnego).

Należy przyjąć, że badanie kliniczne pokazuje jedynie początkowy fragment interesującej nas rzeczywistości, natomiast modelowanie służy do zaprezentowania najbardziej prawdopodobnego kształtu całości procesu (co pozwala uchwycić łączny efekt kliniczny). Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* modelowanie przeprowadza się, jeśli dostępne dane są niewystarczające do określenia opłacalności (jest to dokładanie sytuacja, z jaką mamy do czynienia w rozpatrywanym przypadku). Literatura w zakresie farmakoekonomiki wskazuje, że modelowanie powinno opierać się na danych z badań klinicznych, ale też powinno (jeśli ramy czasowe badania nie obejmują wszystkich różnic pomiędzy porównywanymi technologiami) sięgać poza ramy czasowe badań [Orlewska 1999, Drummond 2003].

Konkludując, nie jest właściwe uwzględnienie horyzontu czasowego tylko z badań, ponieważ modelowanie efektów zdrowotnych wykonuje się po to, aby uwzględnić efekty nieujęte w badaniach a występujące po zakończeniu badania klinicznego. Dla horyzontu z badań nie jest potrzebne modelowanie.

Należy pamiętać, że podstawowy efekt zdrowotny determinujący wynik analizy ujawnia się już w okresie badania, jednak inkrementalny efekt krańcowy (w horyzoncie dożywotnim) jest równie istotny i zgodnie z metodyką modelowania w chorobach śmiertelnych powinien zostać naliczony. Wytyczne HTA oraz literatura przedmiotu zalecają wykonywanie analiz w horyzoncie dożywotnim, aby należycie uwzględnić wyżej opisany efekt rezydualny w wynikach analizy. Należy również zaznaczyć, że ewentualne testowanie w analizie wrażliwości innego niż dożywotni horyzontu czasowego (w tym zwłaszcza krótkiego horyzontu odpowiadającego długości badania klinicznego) nie jest zasadne z uwagi na brak możliwości zaprezentowania wyników zdrowotnych adekwatnych do poniesionych kosztów terapii. Wyniki takie nie mogą być więc należycie interpretowane.



7.6. Dyskontowanie

W decyzji dotyczącej finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne, jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

8. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej w analizie uwzględniono koszty odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się pacjenta do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

W celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą w analizie uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednie medyczne).

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia (zwłaszcza *Programu lekowego*) oraz proponowanego projektu programu lekowego *Leczenia nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) Rawulizumabem* w analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztowe:

- ⊗ koszty leków;
- ⊗ koszty podania leków;
- ⊗ koszty kwalifikacji do programu lekowego;
- ⊗ koszty koncentratu krwinek czerwonych;
- ⊗ koszty podania koncentratu krwinek czerwonych;
- ⊗ koszty leczenia zdarzeń związanych z przełomem hemolitycznym BTH;
- ⊗ koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia (analiza wrażliwości).

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne. Biorąc pod uwagę rozpatrywane perspektywy, tj. perspektywę płatnika i perspektywę wspólną koszty wyróżnione w ramach wskazanych kategorii są zbieżne.

Koszt z adnotacją *analiza wrażliwości* jest uwzględniany jedynie w jednym z wariantów analizy wrażliwości, przy zmianie współczynnika śmiertelności związanego z występowaniem przełomów hemolitycznych BTH. W analizie podstawowej koszt ten jest nieróżniący dla obu ramion rozpatrywanych we wszystkich kohortach analizowanych w modelowaniu.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich, tj. koszty leczenia działań/zdarzeń niepożądanych oraz koszt szczepienia przeciwko meningokokom uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli (Tabela 13.) wyszczególniono

poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 13.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt leczenia działań/zdarzeń niepożądanych	W <i>Analizie klinicznej</i> określono, że profil bezpieczeństwa obu leków jest porównywalny.
Koszt szczepienia przeciwko meningokokom	Przyjęto, że wszyscy chorzy, którzy nie byli leczeni wcześniej EKU, czy RAW powinni mieć wykonane szczepienie – koszt jest więc nieróżniący. Chorzy, którzy leczeni byli wcześniej ekulizumabem, a w scenariuszu nowym rozpoczną leczenia rawulizumabem, odbyli szczepienie przeciwko meningokokom przed rozpoczęciem terapii EKU.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z: *ChPL Ultomiris®*, *ChPL Soliris®*, *danych dostarczonych przez Zamawiającego*, ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów klinicznych (rozdział 17.3) oraz projektu programu lekowego *Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) Rawulizumabem*.

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Zamawiającego [*Dane dostarczone przez Zamawiającego*]. Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie *Wykazu leków refundowanych*, zaś koszt koncentratu krwinek czerwonych podawanych chorych na PNH na podstawie *Zarządzenia leczenie szpitalne*. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych przyjęto w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ [*Zarządzenie programy lekowe, Zarządzenie leczenie szpitalne, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna*].

Koszty wycenianych świadczeń szacowanych w oparciu o *Zarządzenie leczenie szpitalne, Zarządzenie programy lekowe, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna* oszacowano przy uwzględnieniu średniej wyceny jednego punktu oszacowanej na podstawie Informatora o umowach NFZ. Z każdego województwa wybrano losowo jednego świadczeniodawcę i wyznaczono średnią wycenę punktu dla świadczeń uwzględnianych w niniejszej analizie. W tabeli poniżej zebrano wyceny punktów dla wykorzystanych świadczeń. W przypadku wyceny świadczeń dla projektowanego programu lekowego przyjęto wartość jednego punktu 1 PLN.

Tabela 14.
Wycena punktów uwzględnionych w analizie świadczeń na podstawie Informatora o umowach NFZ

Oddział NFZ	Świadczenia w zakresie hematologii (ambulatorium)	Świadczenia w zakresie hematologii (hospitalizacja)	Świadczenia w PL Leczenia PNH
Dolnośląski	1,02	1,00	1,00
Kujawsko-pomorskie	1,08	1,00	1,00
Lubelski	1,08	1,00	1,00
Lubuski	1,00	1,00	b/d
Łódzki	b/d	1,00	1,00
Małopolski	1,09	1,00	1,00
Mazowiecki	1,09	1,00	1,00
Opolski	b/d	b/d	b/d
Podkarpacki	1,01	1,00	1,00
Podlaski	1,12	1,00	1,00
Pomorski	1,11	1,00	1,00
Śląski	1,14	1,00	1,00
Świętokrzyski	b/d	0,98	1,00
Warmińsko-mazurski	1,10	1,00	b/d
Wielkopolski	1,02	1,00	1,00
Zachodniopomorski	1,04	1,00	1,00
Średnia	1,07	1,00	1,00

8.1. Koszt leków

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było określenie zużycia zasobów (dawkowania) oraz cen jednostkowych leków.

8.1.1. Dawkowanie leków

RAWULIZUMAB

Na podstawie ChPL *Ultomiris*® i projektu programu lekowego *Leczenia nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) rawalizumabem* określono dawkowanie rawulizumabu we wnioskowanym wskazaniu. Zalecany schemat dawkowania u dorosłych pacjentów z PNH obejmuje podanie dawki nasycającej drogą infuzji dożyłnej, a następnie podawanie tą samą drogą dawek podtrzymujących. Podawane dawki uzależnione są od masy ciała pacjenta. Dawki podtrzymujące należy podawać co 8 tygodni, rozpoczynając po 2 tygodniach od podania dawki nasycającej. Szczegółowe dawkowanie zostało przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 15). Dozwolone są sporadyczne odstępstwa od schematu dawkowania o ± 7 dni względem zaplanowanego dnia infuzji (z wyjątkiem pierwszej dawki podtrzymującej rawulizumabu), lecz kolejna dawka powinna zostać podana zgodnie z pierwotnym schematem.

W przypadku pacjentów zmieniających leczenie z ekulizumabu na rawulizumab dawkę nasycającą rawulizumabu należy podać po upływie 2 tygodni od ostatniej infuzji ekulizumabu. Następnie należy co 8 tygodni podawać dawki podtrzymujące, rozpoczynając po 2 tygodniach od podania dawki nasycającej, zgodnie z instrukcjami przedstawionymi w poniższej tabeli.

Tabela 15.
Dawkowanie leku Ultomiris® (rawulizumab)

Zakres masy ciała (kg)	Dawka nasycająca (mg)	Dawka podtrzymująca (mg)
Od 40 do 60	2 400	3 000
Od 60 do 100	2 700	3 300
Powyżej 100	3 000	3 600

Wskazane dawkowanie było tożsame z dawkowaniem z badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*.

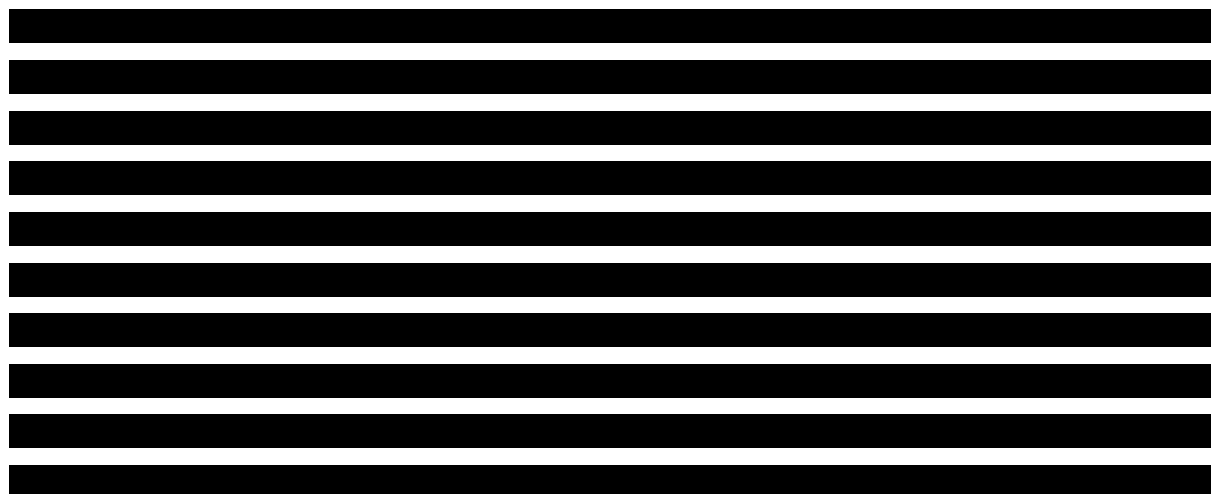
EKULIZUMAB

Na podstawie *ChPL Soliris®* i *Programu lekowego leczenia PNH* określono, że schemat dawkowania ekulizumabu u dorosłych w leczeniu PNH obejmuje 4-tygodniową fazę leczenia początkowego, a następnie fazę leczenia podtrzymującego:

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

Wskazane dawkowanie (z uwzględnieniem dawki początkowej dla chorych niestosujących wcześniej ekulizumabu oraz stosowaniem jedynie dawki podtrzymującej dla chorych stosujących EKU) było tożsame z dawkowaniem z badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*.

Dawkowanie ekulizumabu w przypadku występowania zdarzeń BTH



[Redacted text block]

Opis przyjętych wartości oraz zakresy zmienności zostały przedstawione w rozdziale 9. (Tabela 27. oraz Tabela 28.)

ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

W poniższej tabeli przedstawiono zebrane dane związane z dawkowaniem leków uwzględnionych w niniejszej analizie.

Tabela 16.
Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej

[Redacted]	[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	-	-	-

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■

8.1.2. Ceny leków

RAWULIZUMAB

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 17.3. Lek Ultomiris® występuje w postaci jednej prezentacji, przyjęto więc, że będzie ona wyznaczała podstawę limitu w grupie.

[REDACTED]

[REDACTED] Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu, cenę hurtową brutto oraz wysokość limitu finansowania.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela.

Tabela 17.
Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN)

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

EKULIZUMAB

Ekulizumab jest obecnie finansowany w programie lekowym i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Ceny leku zgodnie z *Wykazem leków refundowanych* przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 18).

ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

W poniższej tabeli zebrano ceny leków wykorzystane w niniejszej analizie.

Tabela 18.
Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN)

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

8.1.3. Zestawienie kosztów leków

W oparciu o dawkowanie, ceny leków oraz proponowane warunki RSS wyznaczono koszt jednostkowy leków w przeliczeniu na cykl leczenia. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 19.
Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN)

[REDACTED]	[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

8.2. Koszty podania leków

Spośród substancji opisanych w rozdziale 8.1, zarówno RAW jak i EKU podawane są choremu w postaci infuzji dożylniej przez odpowiednio przeszkolony personel medyczny (*ChPL Ultomiris®*, *ChPL Soliris®*). Zgodnie ze *Sprawozdaniem z działalności NFZ za II kwartał 2020 roku* w ramach *Programu lekowego leczenia PNH* w przypadku chorych, którym zrefundowano EKU w 2020 roku (54 chorych) sfinansowano następujące produkty rozliczeniowe przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 20.
Produkty rozliczeniowe sfinansowane w ramach Programu lekowego leczenia PNH

Nazwa produktu rozliczeniowego	01-06.2020	
	Liczba rozliczonych jednostek rozliczeniowych w poszczególnych zakresach	Liczba osób objętych programem
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	15	12
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	355	50
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	37	9
Eculizumab - P – Pozajelitowo (Parental) - 1 mg	363 000	54

Zgodnie z przedstawionymi powyżej danymi w przypadku znaczącej większości chorych (50 osób z 54 chorych) sfinansowano co najmniej jeden raz produkt rozliczeniowy *hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu*. Zaś w przypadku 12 z 54 chorych produkt *hospitalizacja związana z wykonaniem programu*. Wycena obu produktów wynosi 486,72 PLN (przyjęto koszt 1 punktu = 1,00 PLN) [*Zarządzenie programy lekowe*].

8.3. Koszty koncentratu krwinek czerwonych

W celu oszacowania całkowitego kosztu przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych w pierwszej kolejności określono zużycie jednostek RBC przetaczanych chorym na podstawie danych pacjentów z badań klinicznych *ALXN1210-PNH-301* oraz *ALXN1210-PNH-302* (opisano je szczegółowo w rozdziale 7.3).

Następnie wykonano wycenę kosztu jednostkowego pRBC. Zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne* koszt koncentratu krwinek czerwonych może zostać rozliczony w ramach produktu 5.53.01.0001512 *Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z krwi pełnej* lub 5.53.01.0001513 *Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z aferezy*. Należy zauważyć, że w przypadku poddania filtrowaniu, napromieniowaniu, przemywaniu, podziałowi lub rekonstrukcji krwi do wskazanych wyżej produktów rozliczeniowych doliczane są dodatkowe opłaty określone w *Rozporządzeniu MZ w sprawie określenia wysokości opłat za krew* oraz *Zarządzeniu leczenie szpitalne*. Podsumowanie wycen poszczególnych świadczeń w ramach podania koncentratu krwinek czerwonych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21.

Wyceny produktów rozliczeniowych w ramach podania koncentratu krwinek czerwonych

Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa ¹	Możliwość sumowania produktów
5.53.01.0001512	Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z krwi pełnej.	186	n/d
5.53.01.0001513	Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z aferezy.	263	n/d

¹ za każdą jednostkę przetoczoną pacjentowi

Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa ¹	Możliwość sumowania produktów
5.53.01.0001522	Napromieniowanie krwi lub jej składników.	26	5.53.01.0001511 5.53.01.0001512 5.53.01.0001513 5.53.01.0001514 5.53.01.0001515 5.53.01.0001516
5.53.01.0001523	Filtrowanie jednostki krwi lub jej składników.	83	5.53.01.0001511 5.53.01.0001512 5.53.01.0001513
5.53.01.0001525	Przemywanie krwi lub jej składników.	96	5.53.01.0001512 5.53.01.0001513 5.53.01.0001514 5.53.01.0001515
5.53.01.0001526	Podział krwi lub jej składników.	45	5.53.01.0001511 5.53.01.0001512 5.53.01.0001513 5.53.01.0001514 5.53.01.0001515 5.53.01.0001517
5.53.01.0001527	Rekonstytucja krwi lub jej składników.	138	5.53.01.0001511 5.53.01.0001512 5.53.01.0001513 5.53.01.0001514 5.53.01.0001515

[Redacted content]

8.4. Koszty podania koncentratu krwinek czerwonych

[Redacted content]

8.5. Koszt leczenia zdarzeń związanych z przełomem hemolitycznym

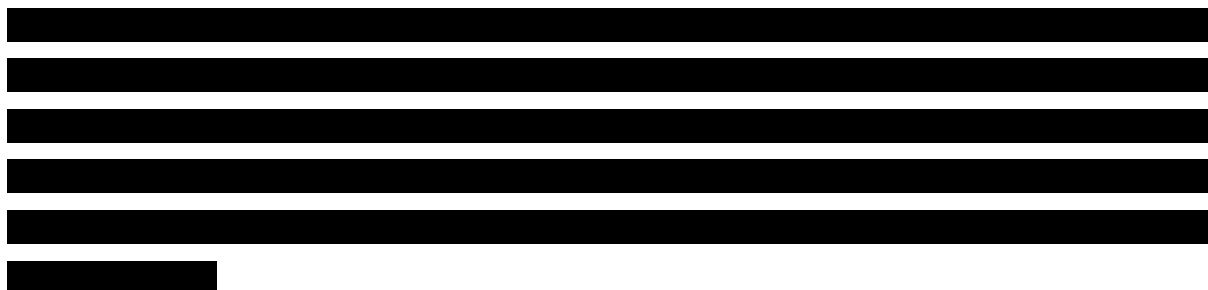


Tabela 22.
Zasoby związane z leczeniem zdarzeń BTH wykorzystane w modelowaniu

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

W modelowaniu, przedstawionym powyżej zasobom przyporządkowano świadczenia wyróżnione w *Zarządzenie leczenie szpitalne* oraz *Zarządzenie opieka ambulatoryjna*, uwzględniając wycenę punktów na podstawie *Informatora NFZ*. W poniższych tabelach przedstawiono wykorzystane w niniejszej analizie świadczenia oraz ostateczny koszt wyceny leczenia przełomów hemolitycznych, biorący pod uwagę zużycie zasobów oraz wyceny.

Tabela 23.
Wyceny produktów rozliczeniowych w ramach leczenia przełomów hemolitycznych

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

8.7. Koszt diagnostyki, monitorowania oraz oceny skuteczności leczenia

Tabela 25.

Koszt diagnostyki uwzględniony na scenariusza analizy wrażliwości

■	■	■	■	■
			■	
■	■	■	■	■

8.8. Całkowity koszt różniący

Całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne zostały podsumowane w poniższych tabelach. Należy wziąć pod uwagę orientacyjny charakter poniższych wartości, który wynika z faktu, że w różnych cyklach modelu oraz w zależności od stanów, w jakich przebywa chory, koszty te mogą się od siebie różnić. Koszty przedstawione w poniższej tabeli dla kohorty 1 i 2, zawierają koszty przed modyfikacją leczenia w ramach tych kohort.

[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]							
[REDACTED]							

9. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		■	■	[REDACTED]	
[REDACTED]	■	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	-	-	-	[REDACTED]	[REDACTED]
		-	-		
[REDACTED]	-	-	-	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	-	-	-	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	-	[REDACTED]		
	[REDACTED]	-	[REDACTED]		
	[REDACTED]	-	[REDACTED]		

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		-	[REDACTED]		
		-	[REDACTED]		
[REDACTED]	-	-	-	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	-	-	-	[REDACTED]	[REDACTED]

		-			
		-			
		-			
Uśrednione					

*alter - wartość alternatywna, min - minimalna, max - maksymalna

W poniższej tabeli zebrano uwzględnione w ramach analizy wrażliwości parametry oraz scenariusze.

Tabela 28.
Parametry oraz scenariusze uwzględnione w analizie wrażliwości

■			■	
■		■	■	■
■		■	■	■
■		■	■	■
■		■	■	■
■			■	
■			■	
■			■	
■			■	
■			■	

10. Wyniki analizy

10.1. Analiza kosztów-użyteczności

Podstawowymi wynikami analizy kosztów-użyteczności są inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) oraz cena progowa wnioskowanej technologii medycznej. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne przedstawiono w poniższej tabeli.

Koszty przedstawiono osobno w wariantach z RSS i bez RSS (pod względem rozpatrywanych perspektyw koszty są zbieżne).

Tabela 29.


Zestawienie wyników analizy ekonomicznej – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej

Tabela 30.

Zestawienie wyników analizy ekonomicznej – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej

DODATKOWE WYNIKI – STRATYFIKACJA NA KOHORTY



 Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne przedstawiono w poniższych tabelach.

Koszty przedstawiono osobno w wariancie z RSS i bez RSS (pod względem rozpatrywanych perspektyw koszty są zbieżne).

[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	

10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności kosztów oraz wyników zdrowotnych został określony w ramach wyników generowanych przez model w przypadku doboru alternatywnych wartości parametrów wykorzystanych w analizie. Parametry te określono w analizie wrażliwości oraz analizie scenariuszy i wymieniono je w rozdziale 9. (w zestawieniu kosztów i konsekwencji nie uwzględniono zmiany stopy dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych²)

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej (wyniki dla rozpatrywanych perspektyw są zbieżne), w wariancie bez oraz z uwzględnieniem RSS.

Tabela 33.
Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną

Kategoria	Wariant bez uwzględnienia RSS		Wariant z uwzględnieniem RSS	
	Koszt	Wynik	Koszt	Wynik
Technologia wnioskowana

Technologia porównawcza				
Technologia porównawcza

Technologia wnioskowana				
Technologia wnioskowana

² przyjęto, że parametr ten ma na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwia zinterpretowanie rzeczywistej niepewności oszacowania wyników

11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla większości parametrów przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

W ramach analizy wrażliwości wykonano również analizę scenariuszy, w przypadku której testowano alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów lub też testowano przyjmowanie alternatywnych wartości przez wiele parametrów jednocześnie.

Parametry użyte w jednokierunkowej analizie wrażliwości oraz warianty testowane w analizie scenariuszy, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności, wskazano w rozdziale 9.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności, w przypadku wersji bez RSS i z uwzględnieniem RSS, zebrano w poniższej tabeli.

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania RAW vs EKU mają następujące parametry / scenariusze (wyniki przedstawiono dla wariantu bez uwzględnienia RSS):

[Redacted text block]

[Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

W celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy przeprowadzono również wielokierunkową analizę wrażliwości. Uwzględniono w niej parametry, które mają największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej.

Zmienne użyte w wielokierunkowej analizie wrażliwości wraz z parametrami uwzględnionych rozkładów do modelowania zmienności, wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 36.
Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	-	-	-	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dla tak określonych rozkładów parametrów przeprowadzono tysiąc symulacji metodą Monte Carlo (przy użyciu programu MS Excel).

12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

[REDACTED]

[REDACTED]

Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla technologii wnioskowanej i komparatora przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37.
Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości

12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

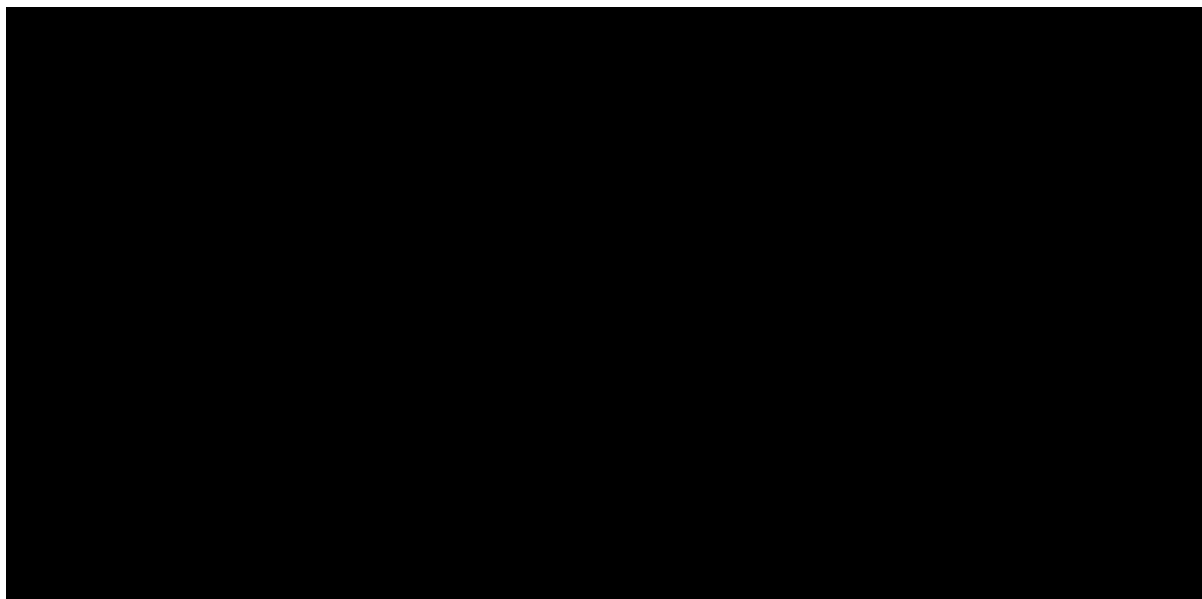
Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej i komparatora.

Na powyższym wykresie przedstawiono rozkład możliwych wyników dla parametru ICUR, będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 1 000 symulacji.



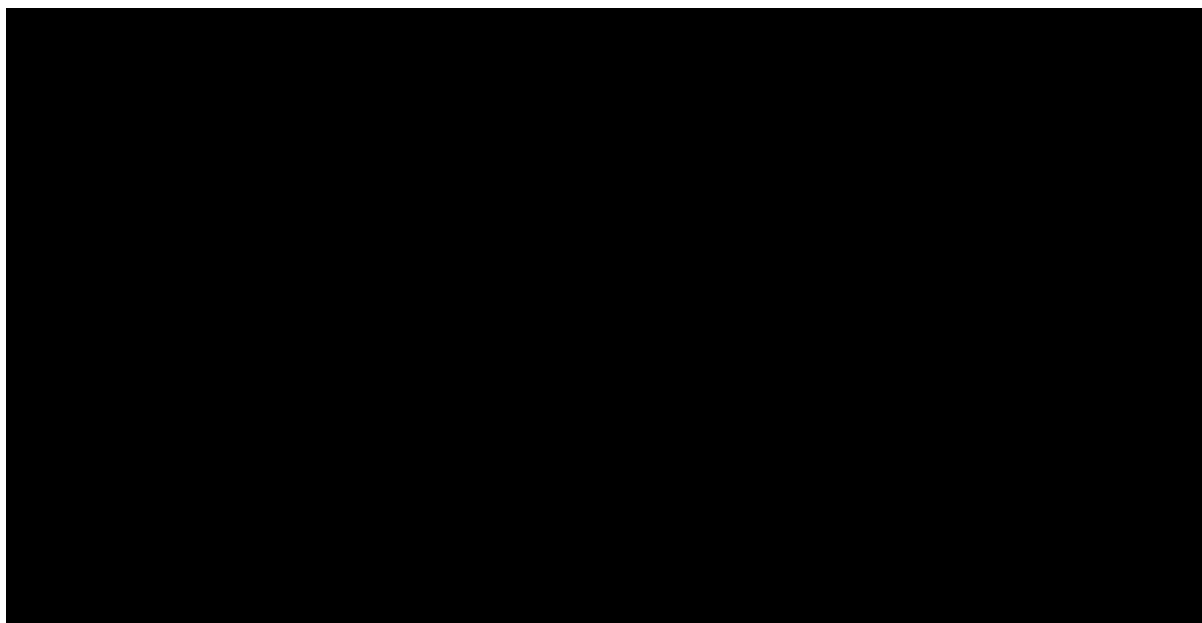
Rysunek 3.

Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – wersja z RSS



Rysunek 4.

Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – wersja bez RSS



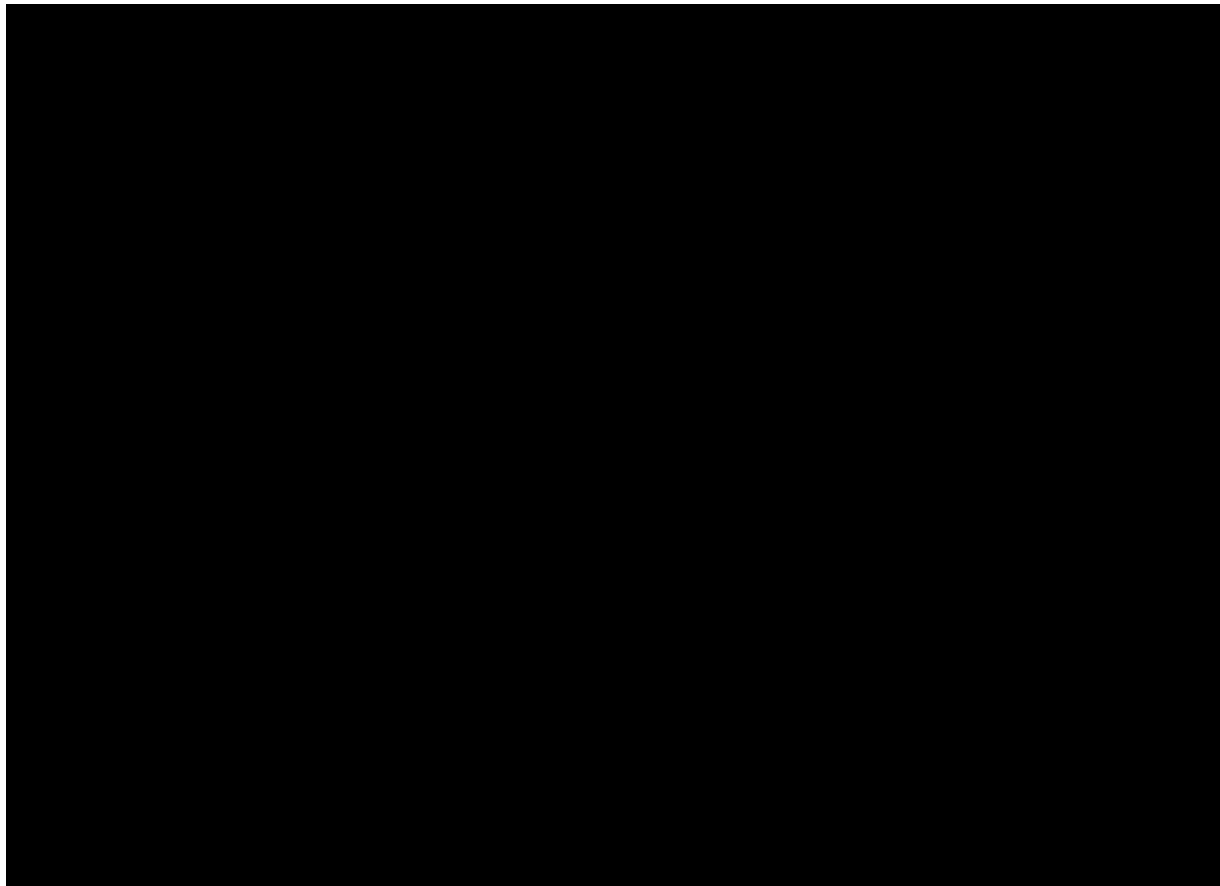
Na poniższych rysunkach przedstawiono krzywe opłacalności (CEAC), określające z jakim prawdopodobieństwem technologia będzie technologią efektywną kosztowo w perspektywie płatnika publicznego w wariacie z RSS oraz w wariacie bez RSS. [REDACTED]

[REDACTED]

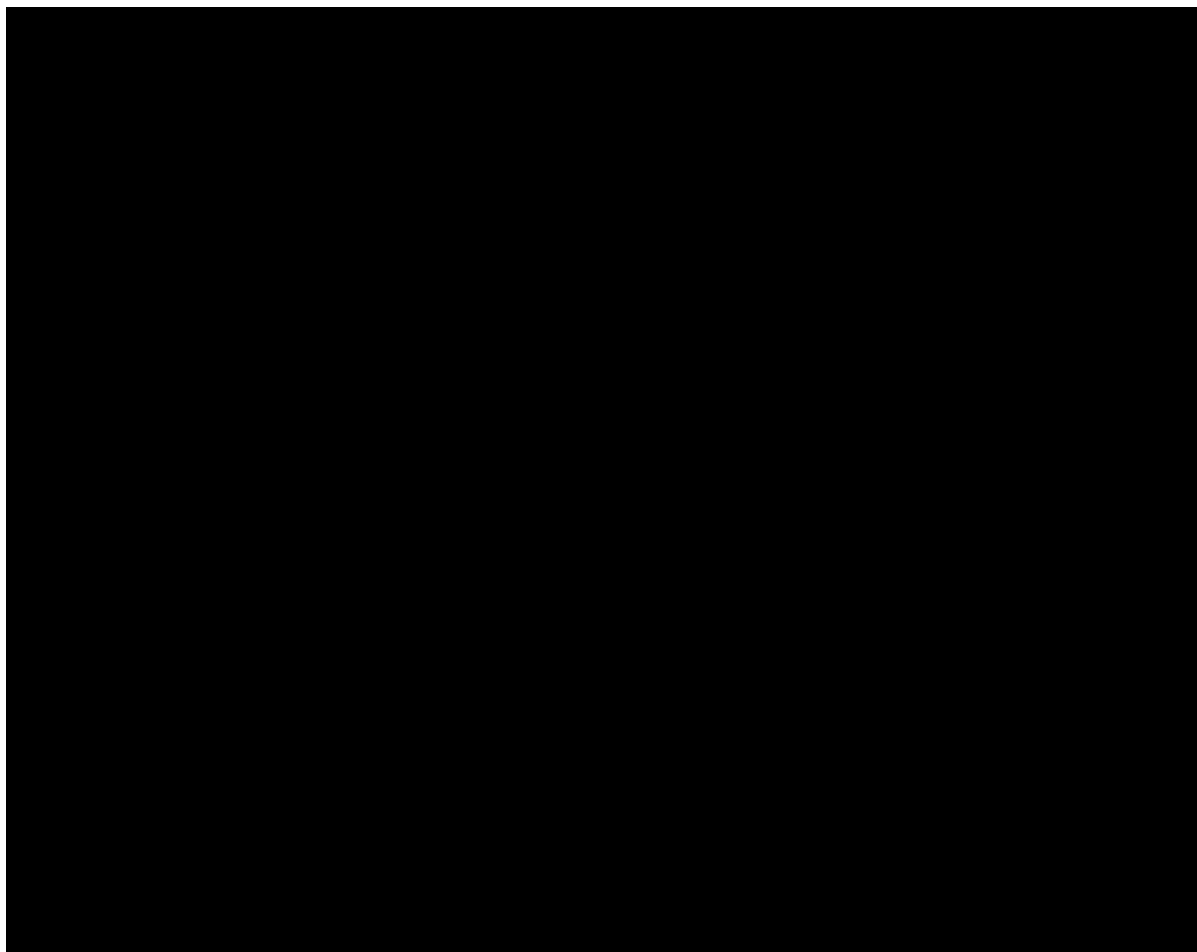
[REDACTED]

[REDACTED]

Rysunek 5.
Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – wersja z RSS



Rysunek 6. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – wersja bez RSS



13. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza scenariuszy oraz analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 11.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w niniejszej analizie dokonano walidacji modelu składającej się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

13.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzono, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości i scenariuszy lub nierealne wartości tych parametrów) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (zwłaszcza w całkowitych kosztach różniących / wyniku QALY). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli.

W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W ramach walidacji wszystkie powyższe równania zostały spełnione.

13.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku odnaleziono 1 analizę ekonomiczną [O'Connell 2019], w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji. Wyniki oraz omówienie odnalezionej analizy ekonomicznej przedstawiono w dyskusji (rozdział 16).

13.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej dokonano oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz wynikami długoterminowych badań.

[Redacted content]

14. Ograniczenia i założenia

W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości.

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

15. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalności stosowania rawulizumabu względem ekulizumabu w leczeniu chorych na napadową nocną hemoglobinurię. Wykorzystano technikę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano kohortowy model semi-Markowa dostarczony przez Wnioskodawcę. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie *Wykazu leków refundowanych* oraz odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Zamawiającego. Ponadto, w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnim horyzoncie czasowym.

[REDACTED]

16. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 17.2. W przeglądzie odnaleziono jedną publikację w formie abstraktu, *O'Connell 2019a*.

Dostępna publikacja przedstawia jedynie streszczenie do analizy kosztów-użyteczności porównującej stosowanie rawulizumabu z ekulizumabem u dorosłych chorych na napadową nocną hemoglobinurię z perspektywy płatnika amerykańskiego. Dane kliniczne użyte w modelu bazowały na dwóch randomizowanych, 26 tygodniowych badaniach fazy III nad rawulizumabem i ekulizumabem. Wynik analizy podstawowej to inkrementalna wartość QALY równa 1,06 oraz inkrementalna wartość kosztów całkowitych równa -1 673 465 USD (6 574 709,29 PLN³), co pokazuje dominację terapii rawulizumabem względem ekulizumabu (większy wynik QALY oraz mniejsze koszty). Twórcy publikacji opisali analizę, w której do modelowani włączono dwie kohorty chorych: chorzy wcześniej nieleczeni ekulizumabem oraz chorych przyjmujący ekulizumab w standardowych dawkach. [REDACTED]

[REDACTED]

³ Biorąc pod uwagę kurs wymiany walut z dnia 29.11.2019 publikowany przez Narodowy Bank Polski: 1 USD = 3,9288 PLN

[REDACTED]

Informacje zawarte w posterze konferencyjnym *O’Connell 2019b* przygotowanym w ramach konferencji ISPOR 2019 w Stanach Zjednoczonych (publikacja nie została odnaleziona w przeglądzie, została udostępniona przez Zamawiającego), potwierdzają, iż struktura modelu wykorzystanego przez twórców publikacji jest analogiczna do tej, na której opiera się niniejsza analiza. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

17. Załączniki

17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

Do analizy ekonomicznej włączano badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione a priori w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊗ **populacja:** dorośli chorzy na napadową nocną hemoglobinurię (PNH);
- ⊗ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊗ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
- ⊗ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

17.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania, zaprezentowaną w tabeli poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 39.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
#1	"quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR utility OR utilities OR HRQoL OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR SG OR TTO OR EQ5D OR EQ-5D OR HUI OR "health utilities index" OR SF6D OR SF-6D	628 200
#2	"Paroxysmal hemoglobinuria" or "Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria" or "Marchiafava-Micheli Syndrome" or "Marchiafava Micheli Syndrome" or "Nocturnal Paroxysmal Hemoglobinuria" or PNH	4 407
#3	#1 AND #2	100

Data ostatniego wyszukiwania: 18.02.2020

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

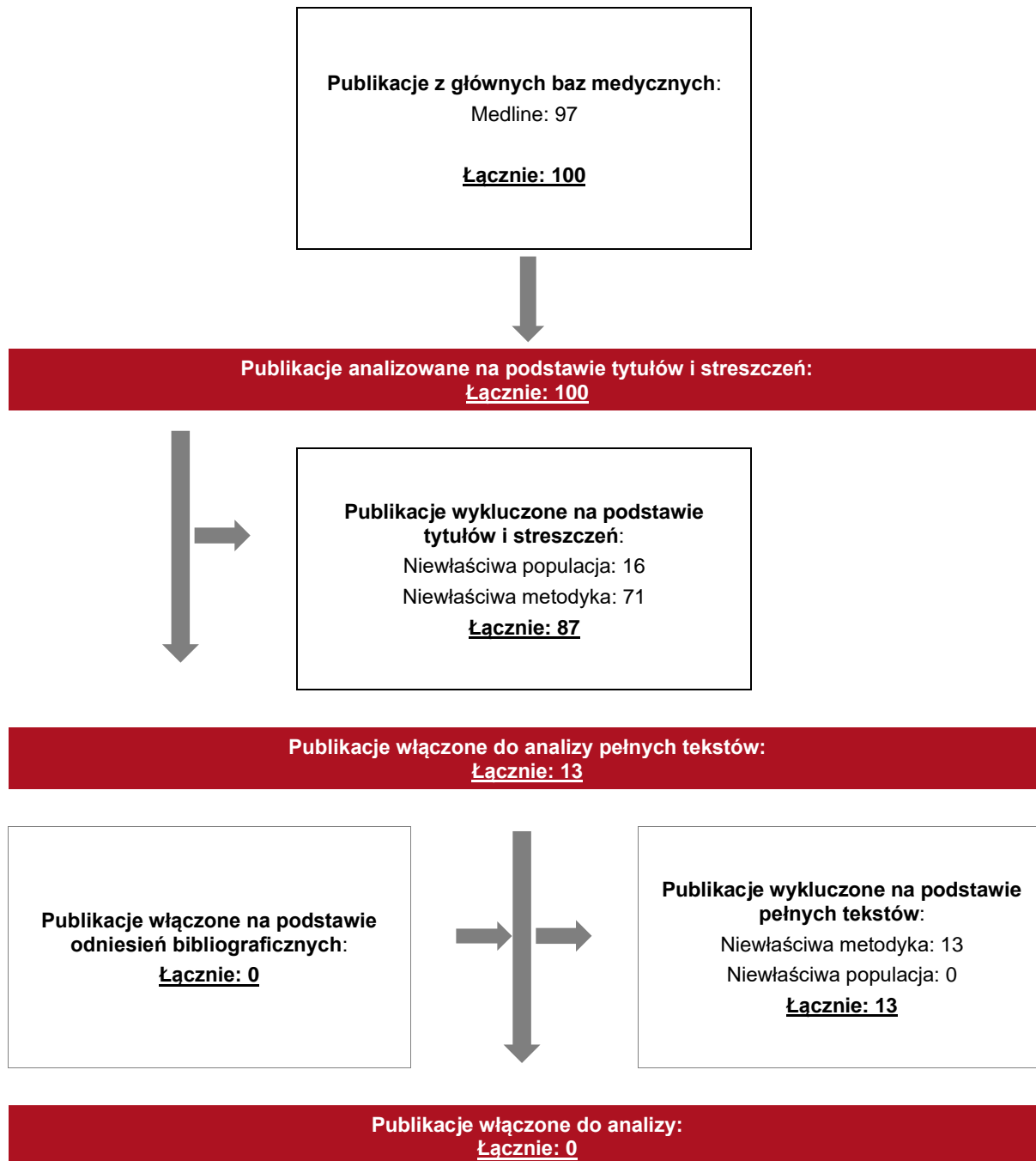
17.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie PRISMA, przedstawionym poniżej.

Rysunek 7.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



17.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

W wyniku przeglądu bazy informacji medycznej Medline, odnaleziono łącznie 97 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 12 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie nie odnaleziono żadnej publikacji do oceny jakości życia chorych.

17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym nie odnaleziono żadnych publikacji do oceny jakości życia chorych.

17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy na napadową nocną hemoglobinurię;

- ⊗ **interwencja:** rawulizumab;
- ⊗ **komparatory:** ekulizumab;
- ⊗ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊗ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- ⊗ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊗ **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
- ⊗ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

17.2.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 40.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie Medline	Liczba trafień w bazie Cochrane
#1	“cost-effectiveness” OR “cost-utility” OR CEA OR CUA OR “budget impact” OR BIA OR Markov OR “decision tree” OR economic* OR cost*	1 171 389	95 161
#2	rawulizumab OR Ultomiris OR ALXN-1810 OR ALXN1810 OR ALXN1210 OR ALXN-1210	18	24
#3	#1 AND #2	0	1

Data ostatniego wyszukiwania: 20.11.2019

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazy *Cost-Effectiveness Registry* (CEAR) oraz NICE. Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane z problemem zdrowotnym oraz stosowaną interwencją i komparatorami. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 41.

Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR oraz NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie CEAR	Liczba trafień w bazie NICE
1	ravulizumab	0	2
2	Ultomiris	0	0

Data ostatniego wyszukiwania: 18.02.2020

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji względem zdefiniowanego komparatora.

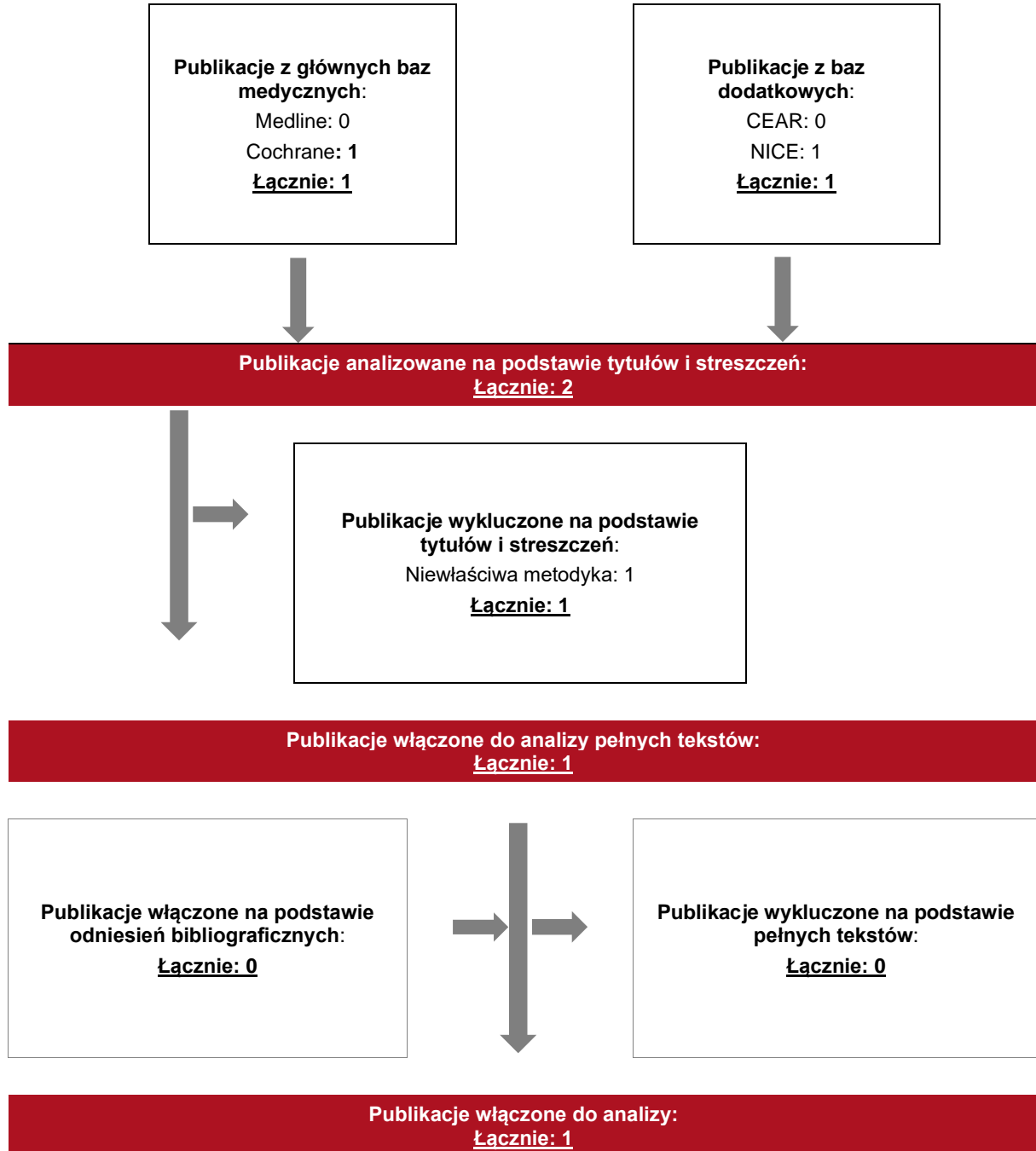
17.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 17.2.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie PRISMA, przedstawionym poniżej.

Rysunek 8.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą



17.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 2 publikacje w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊗ w bazie Medline odnaleziono 0 publikacji;
- ⊗ w bazie Cochrane odnaleziono 1 publikacji;
- ⊗ w bazie CEAR odnaleziono 0 publikacji;
- ⊗ w bazie NICE odnaleziono 1 publikację.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono jedną publikację prezentującą wyniki analizy ekonomicznej w omawianym problemie zdrowotnym.

17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy odnaleziono jedną analizę ekonomiczną, w której pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania rawulizumabu w porównaniu z ekulizumabem u dorosłych chorych na napadową nocną hemoglobinurię.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, wyniki wskazanych powyżej analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 16.).

17.3. Wyniki badania kwestionariuszowego

Podsumowanie opinii ekspertów klinicznych wykorzystane w niniejszej analizie wskazano w poniższej tabeli. Wszystkie odpowiedzi ekspertów zawarte w ankietach przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*.

Tabela 42.
Podsumowanie opinii ekspertów na podstawie przeprowadzonego badania kwestionariuszowego

		■	■		
		■	■	■	
		■	■		
		■	■	■	■

17.4. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że leku Ultomiris[®] nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej oraz zgodności wskazań i przeznaczeń w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu. Mechanizmy działania rawulizumabu i ekulizumabu są do siebie zbliżone, rawulizumab pozwala jednak na utrzymujący się dłużej efekt całkowitego zahamowania wolnej postaci białka C5 w surowicy (stężenie < 0,5 µg/ml). Nie potwierdzono istotnej statystycznie wyższości RAW nad EKU, jednak zgodnie z wynikami badań rawulizumab jest technologią preferowaną, wpływając między innymi na redukcję przełomów hemolitycznych oraz pozwalając na unikanie transfuzji przez chorych, znacząco poprawiając przy tym jakość życia. Biorąc pod uwagę wymienione argumenty, uznano, że są one wystarczające do utworzenia odrębnej grupy limitowej dla tego preparatu.

Objęcie refundacją rawulizumabu może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Ultomiris[®] do jednej z już istniejących grup limitowych gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*.

17.5. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 43.

Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. – rozdział 10.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 11- 12.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 17.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> • oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii • oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 10.1
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 10.1
5.2.	dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 10.1
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	NIE
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	NIE

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	NIE
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. I 8. Oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 9.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. I 8. Oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 12.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. I 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 17.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. I 8.	TAK, rozdział 9.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 9.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-5. I 8, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 11.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

18. Spis tabel

Tabela 1. Charakterystyka chorych wchodzących do modelu w analizie podstawowej.....	25
Tabela 2. Prawdopodobieństwa przejść związane z występowaniem zdarzeń BTH – kohorta 1, ramię EKU	28
Tabela 3. Prawdopodobieństwa przejść związane z występowaniem zdarzeń BTH – kohorta 1, ramię RAW	28
Tabela 4. Prawdopodobieństwa przejść związane z występowaniem zdarzeń BTH – kohorta 2 oraz 3, ramię EKU.....	28
Tabela 5. Prawdopodobieństwa przejść związane z występowaniem zdarzeń BTH – kohorta 2 oraz 3, ramię RAW.....	29
Tabela 6. Zapotrzebowanie na transfuzję u chorych na podstawie danych jednostkowych z badań klinicznych.....	33
Tabela 7. Liczba zdarzeń BTH w zależności od analizowanego charakteru przełomu hemolitycznego na podstawie danych jednostkowych z badań klinicznych....	33
Tabela 8. Oszacowane prawdopodobieństw wykonania transfuzji u chorego w trakcie zdarzeń BTH i poza przełomami hemolitycznymi, wraz ze średnią liczbą przetoczonych jednostek krwi na podstawie danych jednostkowych z badań klinicznych	34
Tabela 9. Współczynniki regresji oszacowane dla obu badań klinicznych, wykorzystane w analizie podstawowej	37
Tabela 10. Współczynniki regresji oszacowane w ramach eksperymentu DCE, wykorzystane w analizie podstawowej.....	38
Tabela 11. Wartości użyteczności dla populacji generalnej dla wyróżnionych grup wiekowych, wykorzystane jako „cap” w niniejszej analizie	39
Tabela 12. Wartości użyteczności dla uwzględnionych w analizie stanów	40
Tabela 13. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	43

Tabela 14. Wycena punktów uwzględnionych w analizie świadczeń na podstawie Informatora o umowach NFZ	44
Tabela 15. Dawkowanie leku Ultomiris® (rawulizumab)	46
Tabela 16. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej.....	48
Tabela 17. Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN).....	49
Tabela 18. Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN).....	50
Tabela 19. Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN).....	50
Tabela 20. Produkty rozliczeniowe sfinansowane w ramach <i>Programu lekowego leczenia PNH</i>	51
Tabela 21. Wyceny produktów rozliczeniowych w ramach podania koncentratu krwinek czerwonych	52
Tabela 22. Zasoby związane z leczeniem zdarzeń BTH wykorzystane w modelowaniu	54
Tabela 23. Wyceny produktów rozliczeniowych w ramach leczenia przełomów hemolitycznych.....	54
Tabela 24. Oszacowanie kosztu leczenia zdarzeń BTH	55
Tabela 25. Koszt diagnostyki uwzględniony na scenariusza analizy wrażliwości.....	56
Tabela 26. Koszty stosowania porównywanych technologii z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS, w przeliczeniu na cykl modelu bądź koszt jednorazowy (PLN) w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej.....	57
Tabela 27. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	59
Tabela 28. Parametry oraz scenariusze uwzględnione w analizie wrażliwości.....	67
Tabela 29. Zestawienie wyników analizy ekonomicznej – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej	71

Tabela 30. Zestawienie wyników analizy ekonomicznej – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej	71
Tabela 31. Zestawienie wyników analizy ekonomicznej – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej	73
Tabela 32. Zestawienie wyników analizy ekonomicznej – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej	73
Tabela 33. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną	75
Tabela 34. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania rawulizumab vs ekulizumab w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej	77
Tabela 35. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania rawulizumab vs ekulizumab w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej.....	81
Tabela 36. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości	86
Tabela 37. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości.....	88
Tabela 38. Wyniki walidacji wewnętrznej – perspektywa płatnika publicznego w wersji bez RSS.....	94
Tabela 39. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	104
Tabela 40. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	107

Tabela 41. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR oraz NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	108
Tabela 42. Podsumowanie opinii ekspertów na podstawie przeprowadzonego badania kwestionariuszowego.....	111
Tabela 43. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	113

19. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	22
Rysunek 2. Przebieg choroby dla pacjentów analizowanych w badaniu <i>Hillmen 1995</i>	31
Rysunek 3. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – wersja z RSS.....	89
Rysunek 4. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – wersja bez RSS	89
Rysunek 5. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – wersja z RSS	91
Rysunek 6. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – wersja bez RSS	92
Rysunek 7. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	105
Rysunek 8. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą.....	109

20. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza ekonomiczna Soliris 2015	<i>Ekulizumab (Soliris®) w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii Analiza kosztów-konsekwencji</i> , Warszawa, Październik 2015
Analiza kliniczna	██████████ <i>Ultomiris® (rawulizumab) w leczeniu dorosłych chorych na napadową nocną hemoglobinurię. Analiza ekonomiczna</i> , MAHTA 2020
Analiza problemu decyzyjnego	██████████ <i>Ultomiris® (rawulizumab) w leczeniu dorosłych chorych na napadową nocną hemoglobinurię, Analiza kliniczna</i> , MAHTA 2020
Arnold 2015	Arnold D.T., Rowen D., Versteegh M.M., i in., <i>Testing mapping algorithms of the cancer-specific EORTC QLQ-C30 onto EQ-5D in malignant mesothelioma</i> . <i>Health Qual Life Outcomes</i> 2015;13:6.
Badanie DCE 2019	Lloyd A., Gallop K., Shehzad A. i in., <i>Preference weights for quality-adjusted life years estimation of treatments for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the UK</i> , <i>Value in Health</i> 2019, 22(3): s902 – abstract. Poster – dostarczony przez Zamawiającego
Badanie zdrowotne populacji brytyjskiej 2016	<i>Health Survey for England 2016 Adult health trends</i> , 2017 NHS England, (data dostępu - 17.12.2019)
Brodsky 2020	Brodsky A., Peffault de Latour R., Rottinghaus S. T. I in. <i>Characterization of breakthrough hemolysis events observed in the phase 3 randomized studies of ravulizumab versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i> . <i>Haematologica</i> 2020, 105:xxx
Brodsky 2021	Brodsky R.A., Latour R.P., Rottinghaus S.T., i in., <i>Characterization of breakthrough hemolysis events observed in the phase 3 randomized studies of ravulizumab versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i> , <i>Haematologica</i> 2021, 106(1):230-237
Brodsky 2020	Brodsky A., Peffault de Latour R., Rottinghaus S. T. I in. <i>Characterization of breakthrough hemolysis events observed in the phase 3 randomized studies of ravulizumab versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i> . <i>Haematologica</i> 2020, 105:xxx
ChPL Soliris®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Soliris®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/soliris-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 3.02.2020)
ChPL Ultomiris®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ultomiris®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 3.02.2020)
Dane dostarczone przez Zamawiającego	Dane otrzymane przez Zamawiającego w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej
Dane GUS	Tablice trwania życia GUS za 2019 r.
Diagram PRISMA	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement</i> , <i>PLoS Med</i> 2009, 6 (7)
Drummond 2003	Drummond M., <i>Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia</i> , Gdańsk 2003, rozdział 8 str. 260-264

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Hill 2019b	Hill A., Piątek C., Peffault de Latour R. i in., <i>Breakthrough hemolysis in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with ravulizumab: results of a 52-week extension from two phase 3 studies</i> . ASH 2019
Hillmen 1995	Hillmen P., Lewis S.M., Bessler M., i in., <i>Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i> , N Engl J Med 1995, 333(19):1253-8.
Hout 2012	van Hout B., Janssen M.F, Feng Y.S, i in., et al. <i>Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i> . 2012;15(5):708-15.
Jang 2016	Jang J.H., Kim J.S., Yoon S.S., i in., <i>Predictive Factors of Mortality in Population of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): Results from a Korean PNH Registry</i> , Journal of Korean medical science 2016, 31(2):214-21
Korkama 2018	Korkama E.S., Armstrong A.E., Jarva H., Meri S., <i>Spontaneous Remission in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria-Return to Health or Transition Into Malignancy?</i> , Frontiers in immunology 2018;, :1749.
Kulasekararaj 2019	Kulasekararaj A.G., Hill A., Rottinghaus S.T. i in., <i>Rawulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor – experienced adult patients with PNH: the 302 study</i> , Blood 2019, 133(6): 540-549
Kulasekararaj 2019b	Kulasekararaj A., Hill A., Langemeijer S. i in. <i>One-year efficacy and safety from a phase 3 trial of ravulizumab in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving prior eculizumab treatment</i> . ASH 2019
Lee 2019	Lee J.W., Sicre de Fontbrune F., Wong Lee Lee L. i in., <i>Rawulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study</i> , Blood 201;133(6): 530-539
Longworth 2014	Longworth L., Yang Y., Young T., i in., <i>Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey</i> . Health technology assessment 2014, 18(9):1-224.
McKenzie 2009	McKenzie L., van der Pol M. <i>Mapping the EORTC QLQ C-30 onto the EQ-5D instrument: the potential to estimate QALYs without generic preference data</i> Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 2009, 12(1):167-71
Meregaglia 2017	Meregaglia M, Borsoi L, Cairns J, Tarricone R. <i>Mapping health-related quality of life scores from FACT-G, FAACT, and FACIT-F onto preference-based EQ-5D-5L utilities in non-small cell lung cancer cachexia</i> . Eur J Health Econ. 2017.
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 29 października 2019 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2015–2017
O’Connell 2019a	O’Connell T., Buessing MG., Johnson S.J. i in., <i>Cost-Utility analysis of Ravulizumab Compared With Eculizumab in Adult Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria</i> , PRO33, Value In Health May 2019 Volume 22, Suppl 2, Page S341

Publikacja/Źródło danych	Referencje
O'Connell 2019b	O'Connell T., Buessing MG., Johnson S.J. i in., <i>Cost-Utility analysis of Ravulizumab Compared With Eculizumab in Adult Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria</i> , PRO33, Presented at the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) Conference, New Orleans, LA, USA (May 18–22, 2019)
O'Connell 2019c	O'Connell T., Buessing MG., Tu L. i in., <i>Cost-utility analysis of ravulizumab compared with eculizumab in German adult outpatients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i> , PRO155, Poster presented at ISPOR Europe, 2–6 November 2019, Copenhagen, Denmark
Orlewska 1999	Orlewska E., <i>Podstawy farmakoekonomiki</i> , Warszawa 1999, str. 180-192
Peipert 2019	Peipert J. D., Kulasekararaj A., Gaya A. i in. <i>Patient preferences for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of a patient survey of ravulizumab (ALXN1210) and eculizumab</i> . EHA Library. Tomazos I. 06/14/19
Peipert 2020	Peipert J.D., Kulasekararaj A.G., Gaya A., i in., <i>Patient preferences and quality of life implications of ravulizumab (every 8 weeks) and eculizumab (every 2 weeks) for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i> , PLoS One. 2020, 15(9):e0237497
Program lekowy leczenia PNH	Program lekowy „Nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5) regulowany załącznikiem B.96 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2019 r.
Projekt programu lekowego leczenia PNH rawalizumabem	Projekt programu lekowego „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii PNH rawalizumabem”
Pulini 2011	Pulini S., Marando L., Natale A., i in., <i>Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria after autologous stem cell transplantation: extinction of the clone during treatment with eculizumab - pathophysiological implications of a unique clinical case</i> , Acta haematologica 2011, 126(2):103-9.
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rozporządzenie MZ w sprawie określenia wysokości opłat za krew	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 16 sierpnia 2018 r. w sprawie określenia wysokości opłat za krew i jej składniki w 2019 r.
Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych
Sahin 2014	Sahin F., Yilmaza A.F., Comerta M., i in., <i>Spontaneous Remission of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria During Eculizumab Treatment</i> , J Hematol 2014, 3(2):50-53.
Sprawozdanie z działalności NFZ za II kwartał 2020 roku	Uchwała Nr 11/2020/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2020 r. strona internetowa: https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-112020iv,6543.html

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Szende 2014	Szende A, Janssen M.B., Cabasés J.M. oraz Ramos Goñi J.M. <i>Self-Reported Population Health: An International Perspective Based on EQ-5D</i> . Value in Health 2014, 16(7):A464.
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Ustawa o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto	Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2020 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 182/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna z późniejszymi zmianami
Zarządzenie leczenie szpitalne	Zarządzenie nr 184/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne z późniejszymi zmianami
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie Nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 16 października 2020 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe