



IGNORANTIA NOCET

Ultomiris<sup>®</sup> (rawulizumab) w leczeniu atypowego zespołu  
hemolityczno-mocznicowego (aHUS)  
u dorosłych oraz dzieci o masie ciała  $\geq 10$  kg

Analiza ekonomiczna  
Wersja 1.0

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, 05.10.2020 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

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

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

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>6</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>9</b>
<b>1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....</b>	<b>14</b>
<b>2. Strategia analityczna.....</b>	<b>14</b>
<b>3. Perspektywa .....</b>	<b>15</b>
<b>4. Ocena wyników zdrowotnych.....</b>	<b>15</b>
4.1. Skuteczność kliniczna .....	15
4.2. Profil bezpieczeństwa.....	17
<b>5. Technika analityczna.....</b>	<b>18</b>
<b>6. Modelowanie.....</b>	<b>20</b>
6.1. Struktura modelu.....	20
6.1.1. Stany uwzględnione w modelu .....	20
6.1.2. Charakterystyka chorych wchodzących do modelu .....	22
6.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu .....	24
6.3. Jakość życia.....	26
6.4. Horyzont czasowy w modelu .....	26
6.5. Dyskontowanie.....	27
<b>7. Analiza kosztów.....</b>	<b>27</b>
7.1. Koszt leków.....	29
7.1.1. Dawkowanie leków.....	29

---

---

7.1.2. Ceny leków .....	32
7.1.3. Zestawienie kosztów leków .....	32
7.2. Koszty przepisania i podania leków.....	33
7.3. Koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego .....	35
7.4. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia .....	35
7.5. Całkowity koszt różniący .....	36
<b>8. Założenia i dane wejściowe .....</b>	<b>37</b>
<b>9. Wyniki analizy .....</b>	<b>42</b>
9.1. Analiza kosztów-użyteczności .....	42
9.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji .....	43
9.3. Analiza CUR .....	45
<b>10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....</b>	<b>45</b>
10.1. Analiza wartości skrajnych .....	45
10.2. Analiza scenariuszy .....	51
<b>11. Wielokierunkowa analiza wrażliwości.....</b>	<b>54</b>
<b>12. Walidacja modelu .....</b>	<b>55</b>
12.1. Walidacja wewnętrzna.....	55
12.2. Walidacja konwergencji.....	57
12.3. Walidacja zewnętrzna .....	57
<b>13. Ograniczenia i założenia .....</b>	<b>61</b>
<b>14. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>63</b>

---

---

<b>15. Dyskusja .....</b>	<b>64</b>
<b>16. Załączniki .....</b>	<b>66</b>
16.1. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą .....	66
16.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	66
16.1.2. Strategia wyszukiwania .....	67
16.1.3. Selekcja badań.....	68
16.1.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy .....	70
16.1.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	70
16.1. Przeglądy systematyczne literatury dla kluczowych danych wejściowych modelu ...	70
16.2. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej...	72
16.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	72
<b>17. Spis tabel .....</b>	<b>75</b>
<b>18. Spis rysunków .....</b>	<b>77</b>
<b>19. Bibliografia.....</b>	<b>78</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AE	ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane
aHUS	ang. atypical haemolytic-uraemic syndrome – atypowy zespół hemolityczno – mocznicowy
AKL	analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	analiza weryfikacyjna AOTMiT
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
b.d.	brak danych
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna
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
CKD	ang. <i>chronic kidney disease</i> – przewlekła choroba nerek
CR	ang. <i>complete response</i> – całkowita odpowiedź
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CrI	ang. <i>credible interval</i> – przedział wiarygodności
CTG	centralne twierdzenie graniczne
cTMA	ang. complement gene variant-mediated thrombotic microangiopathy – mikroangiopatia zakrzepowa zależna od genów dopełniacza
CUR	ang. <i>cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – dobowy dawka leku
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group performance status</i> – skala sprawności według <i>Wschodniej Kooperatywnej Grupy Onkologicznej</i> pozwalająca określić stan ogólny oraz jakość życia chorego na chorobę nowotworową
eGFR	ang. estimated glomerular filtration rate – szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków, dawniej używanym skrótem jest EMEA
ESRD	ang. <i>end-stage renal disease</i> – schyłkowa niewydolność nerek
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
EUR	euro
FACIT	ang. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – kwestionariusz oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GBP	ang. <i>British Pound</i> – funty brytyjskie

Skrót	Rozwinięcie
HR	ang. hazard ratio – współczynnik hazardu
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
IS	istotność statystyczna
JGP	Jednolite Grupy Pacjentów
KM	Kaplana-Meiera
LDH	ang. <i>lactate dehydrogenase</i> - dehydrogenaza mleczanowa
m.c.	masa ciała
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
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
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ORR	ang. <i>objective response rate</i> – obiektywna odpowiedź na leczenie
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PD	ang. <i>progressive disease</i> – progresja choroby
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PLC	Placebo
PLN	polski złoty
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
QW	ang. <i>quaque week</i> – raz na tydzień
R&D	ang. <i>research and development</i> – badanie i rozwój
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
s.c.	łac. <i>sub cutem</i> – podskórnice
SD	ang. <i>stable disease</i> – stabilizacja choroby
sd	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe

---

Skrót	Rozwinięcie
SMR	ang. <i>standardized mortality ratio</i> – standaryzowany współczynnik umieralności
TMA	ang. <i>thrombotic microangiopathy</i> - mikroangiopatia zakrzepowa
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 chorych z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym (aHUS). Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią dorośli oraz dzieci o masie ciała wynoszącej co najmniej 10 kg, chorzy na atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami układu dopełniacza, lub u których stosowano ekulizumab przez co najmniej 3 miesiące i wykazano odpowiedź na ekulizumab.

Rokowanie dotyczące aHUS jest bardzo zróżnicowane oraz zależy od patologii leżącej u podstaw choroby. Niektórzy chorzy mają tylko jeden epizod ostrego uszkodzenia nerek, bez wystąpienia nawrotów, u innych chorych występują liczne nawroty prowadzące do schyłkowej niewydolności nerek. Istotne znaczenie dla rokowania mają właściwe rozpoznanie, rodzaj terapii oraz czas jej podjęcia.

Rokowanie w aHUS w przypadku dzieci jest poważne. U 25% dzieci pierwszy rzut choroby doprowadza do schyłkowej niewydolności nerek.

Standardem opieki u chorych z aHUS jest ekulizumab, podawany we wlewie dożylnym co dwa tygodnie. Rawulizumab, nowy, długo działający inhibitor C5, zatwierdzony przez FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) do leczenia aHUS, został opracowany na podstawie ekulizumabu w celu poprawy wyników leczenia chorych przy jednoczesnym zmniejszeniu częstotliwości dawkowania (wlewy co osiem tygodni).

### 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.

---

Z uwagi na niewykazanie istotnych statystycznie oraz klinicznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem, zdecydowano o przeprowadzeniu analizy ekonomicznej **techniką minimalizacji kosztów**, polegającą na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora przy braku różnic w wynikach zdrowotnych.

Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, tj. na wynikach następujących badań klinicznych: *aHUS-C08-002*, *aHUS-C10-003* i *aHUS-C10-004* dla EKU oraz *ALXN1210-aHUS-311* i *ALXN1210-aHUS-312* dla RAW, przy pomocy których porównano wnioskowaną technologię z komparatorem używając techniki *propensity scoring* [Dane dostarczone przez Wnioskodawcę].

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model Markowa dostarczony przez Wnioskodawcę. W modelu Markowa uwzględniono dane kosztowe oraz komparator 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 przepisania i podania leku, koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia.

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. Należy zaznaczyć, iż w niniejszej analizie perspektywa wspólna tożsama jest z perspektywą płatnika publicznego.

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 (CMA) dla RAW vs EKU

[Wyniki analizy ekonomicznej w perspektywie płatnika publicznego \(tożsamej z perspektywą wspólną\) dla populacji dziecięcej](#)



[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki analizy ekonomicznej w perspektywie płatnika publicznego (tożsamej z perspektywą wspólną) dla populacji dorosłych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## **PODSUMOWANIE I WNIOSKI**

[REDACTED]

Biorąc pod uwagę, iż aHUS jest najrzadszą z postaci mikroangiopatii zakrzepowej (TMA), z szacowaną częstością występowania 1-2 przypadki na milion osób, wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność leczenia produktem Ultomiris®, finansowanie RAW z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne.

[Redacted content]

Finansowanie rawulizumabu u chorych we wnioskowanym wskazaniu przyniesie znaczące korzyści zarówno chorym i ich rodzinom w zakresie zmniejszenia obciążenia związanego z leczeniem, w związku z wlewami ograniczonymi do jednego na 8 tygodni. Leczenie poprawi jakość życia chorych poprzez zmniejszenie obciążenia infuzjami i innymi potencjalnymi konsekwencjami powtarzalnych nakłuć żylnych i wlewów, bez zmniejszenia skuteczności oraz bezpieczeństwa. Korzyści wynikające z możliwości zmniejszenia częstości wlewów bez utraty skuteczności leczenia mają szczególne znaczenie w zapewnieniu wyższej jakości życia w przypadku dzieci cierpiących na aHUS.

---

## 1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce rawulizumabu (Ultomiris®) w leczeniu chorych z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym.

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

Populacja:

- ⊕ dorośli oraz dzieci o masie ciała wynoszącej co najmniej 10 kg, chorzy na atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (aHUS), którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami układu dopełniacza, lub u których stosowano ekulizumab przez co najmniej 3 miesiące i wykazano odpowiedź na ekulizumab.

Interwencja:

- ⊕ rawulizumab (RAW).

Komparator:

- ⊕ ekulizumab (EKU).

Wyniki:

- ⊕ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN).

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu chorych z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym [*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 pośredniego dla RAW względem EKU (używając metody *propensity scoring*) stosowanych w Polsce w leczeniu chorych z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym. Ze względu na porównywalną

---

skuteczność ocenianej interwencji i komparatora oraz akceptowany i porównywalny profil bezpieczeństwa analiza ekonomiczna została przeprowadzona techniką minimalizacji kosztów, a zatem przeprowadzono kalkulację kosztów (nie było potrzeby modelowania efektów zdrowotnych).

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model 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 (cena przy której koszt inkrementalny jest równy zero).

### 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. Ocena wyników zdrowotnych

### 4.1. Skuteczność kliniczna

Skuteczność rawulizumabu w leczeniu aHUS zgodnie z wynikami *Analizy klinicznej* oceniano na podstawie dwóch badań jednoramiennych, dotyczących populacji dorosłej oraz pediatrycznej. W obu badaniach leczenie rawulizumabem doprowadziło do szybkiej i trwałej inhibicji końcowego etapu aktywacji układu dopełniacza, co poskutkowało zatrzymaniem postępu mikroangiopatii zakrzepowej spowodowanej atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym.

W populacji chorych dorosłych całkowitą odpowiedź TMA świadcząca o jednoczesnej normalizacji liczby płytek krwi, stężenia LDH (ang. *lactate dehydrogenase*, dehydrogenaza mleczanowa) i kreatyniny w osoczu osiągnęła ponad połowa badanych. U 84% chorych

wystąpił powrót do właściwej liczby płytek krwi, u 77% odnotowano normalizację stężenia LDH, natomiast co najmniej 25% spadek stężenia kreatyniny wystąpił u 59% uczestników badania. Rawulizumab wpłynął także na poprawę funkcjonowania nerek – poprawę poziomu eGFR (ang. *estimated glomerular filtration rate*, szacunkowy wskaźnik przesączania kłębuszkowego) obserwowano u 68% chorych, a średni wzrost szacowanej wartości filtracji kłębuszkowej wyniósł 29 ml/min/1,73 m<sup>3</sup>. W związku z poprawą stanu zdrowia, chorzy odczuli poprawę jakości życia – u 84% badanych wystąpił 3-punktowy wzrost wyniku w skali FACIT (ang. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – kwestionariusz oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych).

Rawulizumab wykazał także wysoką skuteczność w populacji pediatrycznej, w której odpowiedź cTMA (ang. *complement gene variant-mediated thrombotic microangiopathy* – mikroangiopatia zakrzepowa zależna od genów dopełniacza) odnotowano u ponad 70% chorych. Normalizacja liczby płytek krwi wystąpiła u 93% badanych, normalizacja stężenia LDH u 86%, natomiast poprawa wyniku opisującego stężenie kreatyniny w osoczu była zauważalna u 79% uczestników badania. Rawulizumab w istotny sposób poprawił funkcje nefrologiczne – odnotowano wzrost wartości eGFR względem stanu sprzed badania średnio o 84 ml/min/1,73 m<sup>3</sup>. U 84% uczestników badania wykazano zmianę stadium PChN (przewlekłej choroby nerek) na mniej zaawansowaną, natomiast 80% chorych poddawanych dializie mogło ją zaprzestać w trakcie kilku pierwszych tygodni leczenia rawulizumabem.

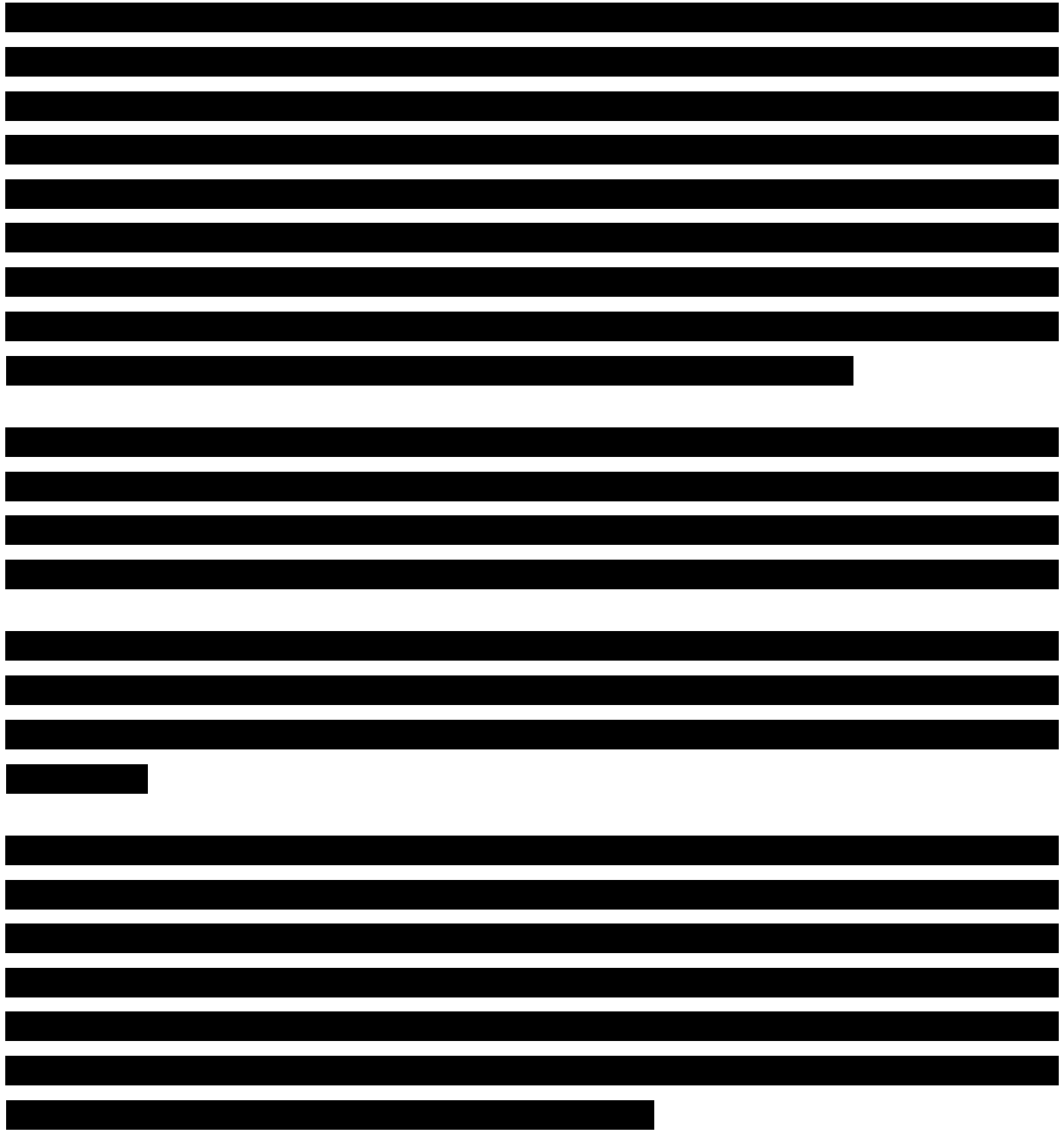
Podsumowując, rawulizumab wykazał klinicznie istotną skuteczność w kontrolowaniu przebiegu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego, zarówno wśród chorych dorosłych, jak i w populacji pediatrycznej (obejmującej dzieci o masie ciała wynoszącej co najmniej 10 kg).

#### **Analiza skuteczności na podstawie danych zbalansowanych**

[Redacted content]



---



Wartości, uzasadnienie ich wyboru do uwzględnienia w analizie podstawowej oraz do testowania w analizie wrażliwości oraz analizie scenariuszy przedstawiono w rozdziale 8. (Tabela 13).

## **4.2. Profil bezpieczeństwa**

Ocenę bezpieczeństwa analizowanej interwencji zgodnie z wynikami *Analizy klinicznej* przeprowadzono zestawiając dane pochodzące z badań nad rawulizumabem z analogicznymi

---

danymi dotyczącymi ekulizumabu. Ze względu na brak możliwości oceny istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami porównano jedynie wartości liczbowe.

W badaniach dotyczących RAW odnotowano ogółem 4 zgony, żaden z nich nie został uznany za powiązany ze stosowanym leczeniem. W badaniach dotyczących EKU nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.

Działania niepożądane dotyczyły około 35% chorych leczonych rawulizumabem. W przypadku terapii ekulizumabem odsetek ten wahał się od 0% do około 71%.

52% chorych stosujących RAW doświadczyło ciężkich zdarzeń niepożądanych, w przypadku EKU odsetek wynosił od 44% do 100%. Wśród chorych leczonych rawulizumabem najczęściej odnotowywano nadciśnienie (5% chorych) i zapalenie płuc (5% chorych). Wśród badanych przyjmujących ekulizumab wartości te wynosiły odpowiednio 2-9% i około 2%.

Zdarzenia niepożądane ogółem dotyczyły 100% chorych z grupy RAW. W przypadku grup EKU częstość ich występowania wynosiła od 91% do 100%. Najczęściej występowały:

- ból głowy – 36% (RAW) vs 6-37% (EKU);
- biegunka – 31% (RAW) vs 6-32% (EKU);
- wymioty – 26% (RAW) vs 12-27% (EKU);
- nudności – 22% (RAW) vs 12% (EKU).

U żadnego chorego, niezależnie od rodzaju stosowanego leczenia, nie odnotowano przypadków zakażeń meningokokami.

Profil bezpieczeństwa rawulizumabu i ekulizumabu można uznać za zbliżony.

W związku z powyższym w niniejszej analizie nie uwzględniano zdarzeń niepożądanych.

## 5. Technika analityczna

Z uwagi na niewykazanie istotnych statystycznie oraz klinicznie różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem, w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **minimalizacji kosztów** (CMA), polegająca na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora przy braku różnic w wynikach zdrowotnych.

Takie podejście analityczne należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w Art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* odnaleziono badania kliniczne umożliwiające porównanie rawulizumabu z ekulizumabem metodą *propensity scoring* [Dane dostarczone przez Wnioskodawcę]. Analiza wykazała brak różnic w skuteczności między RAW i EKU. W związku z tym, że w analizie uwzględniono jednakowy efekt zdrowotny dla porównywanych technologii medycznych, nie przedstawiono oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – postępowanie należy uznać za zgodne z punktem 5.3. *Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań*. W punkcie tym wskazano, że w przypadku braku różnic w efektach zdrowotnych, dopuszcza się przedstawienie różnicy w kosztach stosowania technologii wnioskowanej i komparatora zamiast inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności.

Zaznaczyć też należy, że w analizie odstąpiono od wyznaczenia współczynników kosztów-użyteczności dla RAW i EKU. W przypadku analizy minimalizacji kosztów zestawienie współczynników CUR<sup>1</sup> nie wnosi dodatkowych informacji do analizy. Ustalone w analizie ceny progowe skalkulowano tak, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt alternatywnej technologii medycznej o najkorzystniejszej relacji uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, refundowanej w omawianym wskazaniu, tj. EKU. W związku z tym, że uwzględniony w analizie efekt zdrowotny wynikający ze stosowania RAW i EKU jest porównywalny, ewentualne liczenie ceny progowej RAW w oparciu o współczynniki CUR, dałoby taki sam wynik, jak cena progowa policzona w analizie ekonomicznej (przy której różnica w kosztach terapii RAW i EKU równa jest zero). Zatem, pomimo tego, że w związku z zastosowaniem techniki minimalizacji kosztów odstąpiono od liczenia współczynników CUR, wyliczona w analizie ekonomicznej cena progowa spełnia również warunki wskazane w art. 13 *Ustawy o refundacji*.

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

---

<sup>1</sup> ang. *cost-utility ratio*

---

## 6. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania RAW vs ECU w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano dostosowany do warunków polskich model Markowa otrzymany od Zamawiającego. Na podstawie danych jednostkowych z badań *ALXN1210-aHUS-311* i *ALXN1210-aHUS-312* określono charakterystykę początkową chorych włączonych do modelu, a więc początkowy wiek, odsetek kobiet/dziewcząt we włączonej populacji oraz dystrybucję ze względu na stan przewlekłej choroby nerek (ang. *chronic kidney disease*, CKD).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### 6.1. 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).

Model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym. Oceniono, że wszystkie krzywe przeżycia są wygasające w momencie osiągnięcia wieku 100 lat. W modelu nie oceniano różnic w przeżyciu chorych pomiędzy obiema porównywanymi interwencjami.

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2016.

#### 6.1.1. Stany uwzględnione w modelu

[REDACTED]

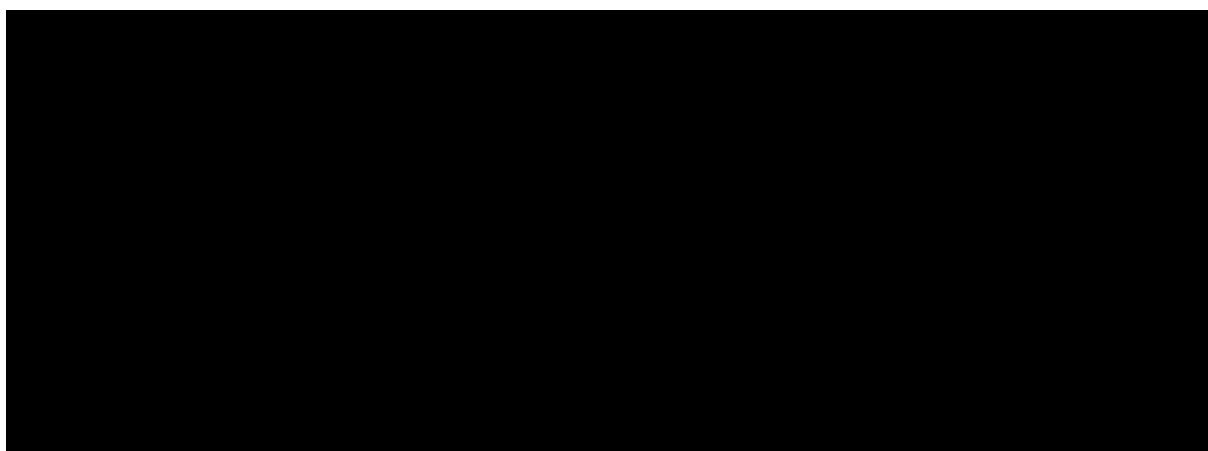
1. [REDACTED]
2. [REDACTED]
3. [REDACTED]
4. [REDACTED]

[Redacted text block]

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

**Rysunek 1.**

[Redacted text block]



Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

W modelu nie mierzono efektu zdrowotnego za pomocą lat życia skorygowanych o jakość (QALY), co wiąże się z przyjęciem techniki minimalizacji kosztów. Odstąpiono zatem od przypisania jakości życia chorych w poszczególnych stanach.

[REDACTED]

### **6.1.2. Charakterystyka chorych wchodzących do modelu**

W modelowaniu uwzględniono dwie podgrupy chorych wyszczególnione ze względu na wiek oraz wcześniejszą historię leczenia:

- Dorośli (kohorta 1)
  - nieleczeni wcześniej ekulizumabem;
  - leczeni wcześniej ekulizumabem;
- Dzieci i młodzież (kohorta 2)
  - nieleczeni wcześniej ekulizumabem;
  - leczeni wcześniej ekulizumabem.

Początkowy wiek chorych wchodzących do danej kohorty, rozkład według płci, a także rozkład ze względu na stan przewlekłej choroby nerek (CKD) zostały określone na podstawie badań *ALXN1210-aHUS-311* – dla chorych dorosłych, i *ALXN1210-aHUS-312* – dla chorych poniżej 18 roku życia. Do opisu stanów CKD wykorzystano powszechną klasyfikację etapów rozwoju



[Redacted text block]

## 6.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

Oszacowane w powyższym procesie prawdopodobieństwo zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 3.**  
**Prawdopodobieństwo przejścia między stanami**

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

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

**Tabela 4.**

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

### 6.3. Jakość życia

Niniejsza analiza została przeprowadzona techniką minimalizacji kosztów (szerzej wybór techniki opisano w rozdziale 5). Oznacza to, że w przypadku porównania RAW względem EKU nie stwierdzono różnic w efektywności klinicznej omawianych technologii medycznych, a w związku z tym nie istniała potrzeba określania jakości życia chorych, a co za tym idzie - nie stwierdzono konieczności przeprowadzenia przeglądu systematycznego do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

### 6.4. 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.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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 badań klinicznych. 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).

## 6.5. 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, jeśli są rozpatrywane) 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. Wyniki zdrowotne w niniejszej analizie nie były rozpatrywane.

## 7. 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*) w analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztowe ponoszone z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej:

- ⊗ koszty leków;
- ⊗ koszty przepisania i podania leków;
- ⊗ koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- ⊗ koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego dla chorych, którzy byli wcześniej leczeni ekulizumabem (analiza wrażliwości);

Koszt z adnotacją *analiza wrażliwości* uwzględniono jedynie w dodatkowym wariancie analizy wrażliwości. Założenie dotyczące uwzględnienia kosztu kwalifikacji chorych do programu lekowego w ramach analizy wrażliwości dla chorych, którzy leczeni byli wcześniej ekulizumabem argumentowane jest podobieństwem badań wykonywanych w ramach początkowej diagnostyki oraz kwalifikacji w projekcie *Programu lekowego leczenia aHUS Rawulizumabem*, jak również wątpliwościami dotyczącymi rozliczania tego świadczenia dla chorych na aHUS. Brak rozliczenia świadczenia *Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności* dla już istniejącego *Programu lekowego leczenia aHUS w sprawozdaniach z działalności NFZ* sugerowałby, iż wszystkie badania wykonywane w programie mogą być rozliczane w ramach ryczału związanego z diagnostyką w programie leczenia atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS).

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich:

- ⊗ koszt szczepienia przeciw meningokokom;
- ⊗ koszt leczenia działań/zdarzeń niepożądanych,

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

**Tabela 5.**  
**Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne**

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt leczenia działań/zdarzeń niepożądanych	W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii w <i>Analizie klinicznej</i> nie wykazano różnic pomiędzy technologią ocenianą i komparatorem.
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: zapisów *Programów lekowych*, *Charakterystyk Produktów Leczniczych* oraz badań *ALXN1210-aHUS-311* i *ALXN1210-aHUS-312* – a także badań, w których chorzy przyjmowali EKU - *C08-002*, *C08-003* (dorośli i dzieci), *C10-004* (dorośli) i *C10-003* (dzieci).

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy [*Dane dostarczone przez Wnioskodawcę*]. Koszt ekulizumabu oszacowano na podstawie *Wykazu leków refundowanych*. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych przyjęto w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ [*Zarządzenie programy lekowej*].

## 7.1. Koszt leków

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

### 7.1.1. Dawkowanie leków

#### RAWULIZUMAB

Na podstawie *ChPL Ultomiris®* i projektu programu lekowego *Leczenia atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) Rawalizumabem* określono dawkowanie rawulizumabu we wnioskowanym wskazaniu. Zalecany schemat dawkowania u dorosłych pacjentów z aHUS obejmuje podanie dawki nasycającej drogą infuzji dożylną, a następnie podawanie tą samą drogą dawek podtrzymujących. Podawane dawki uzależnione są od masy ciała pacjenta. Dawki podtrzymujące należy podawać co 8 tygodni (co 4 tygodnie w przypadku dzieci z masą

ciała 10 – 20 kg), rozpoczynając po 2 tygodniach od podania dawki nasycającej. Szczegółowe dawkowanie zostało przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 6.). Dozwolone są sporadyczne odstępstwa od schematu dawkowania o  $\pm 7$  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 (co 4 tygodnie w przypadku dzieci z masą ciała 10 – 20 kg) podawać dawki podtrzymujące, rozpoczynając po 2 tygodniach od podania dawki nasycającej, zgodnie z instrukcjami przedstawionymi w poniższej tabeli.

**Tabela 6.**  
**Schemat dawkowania rawulizumabu w oparciu o masę ciała**

Zakres masy ciała (kg)	Dawka nasycająca (mg)	Dawka podtrzymująca (mg)	Odstęp między dawkami w fazie podtrzymania
Od 10 do 20	600	600	4 tygodnie
Od 20 do 30	900	2 100	8 tygodni
Od 30 do 40	1 200	2 700	8 tygodni
Od 40 do 60	2 400	3 000	8 tygodni
Od 60 do 100	2 700	3 300	8 tygodni
Powyżej 100	3 000	3 600	8 tygodni

Wskazane dawkowanie było tożsame z dawkowaniem z badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej – ALXN1210-aHUS-311* – dla chorych dorosłych i *ALXN1210-aHUS-312* – dla chorych poniżej 18 roku życia.

## EKULIZUMAB

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

- faza leczenia początkowego: dawka 900 mg produktu Soliris® podawana w infuzji dożylniej trwającej 25–45 minut co tydzień przez pierwsze 4 tygodnie;
- faza leczenia podtrzymującego: dawka 1 200 mg produktu Soliris® podawana w infuzji dożylniej trwającej 25–45 minut w piątym tygodniu, a następnie dawka 1 200 mg podawana w infuzji dożylniej trwającej 25–45 minut co  $14 \pm 2$  dni.



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

Dynamikę przyrostu masy ciała wraz z wiekiem u dzieci i młodzieży określono na podstawie danych publikowanych w GUS [Dane GUS]. [REDACTED]

## 7.1.2. 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 16.2. Lek Ultomiris® występuje w postaci jednej prezentacji, przyjęto więc, że będzie ona wyznaczała podstawę limitu w grupie.

Cenę zbytu netto rawulizumabu otrzymano od Zamawiającego, wynosi ona [REDACTED] [Dane dostarczone przez Wnioskodawcę]. Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu, cenę hurtową brutto oraz wysokość limitu finansowania.

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela (Tabela 9.).

### 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 9.).

### ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

**Tabela 9.**  
**Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN)**





**Tabela 11.**  
**Produkty rozliczeniowe sfinansowane w ramach Programu lekowego leczenia aHUS**

Nazwa produktu rozliczeniowego	2018		2019	
	Liczba rozliczonych jednostek rozliczeniowych w poszczególnych zakresach	Liczba osób objętych programem	Liczba rozliczonych jednostek rozliczeniowych w poszczególnych zakresach	Liczba osób objętych programem
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	29	4	18	7
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci	30	7	41	17
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	136	17	371	27
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	5	2	10	5
Diagnostyka w programie leczenia aHUS – 1 rok terapii	9,0078	18	14	33
Diagnostyka w programie leczenia aHUS – 2 i kolejny rok terapii	0,2499	2	6	14
Eculizumab - P – Pozajelitowo (Parental) - 1 mg	177 300	20	433 040	34

Zgodnie z przedstawionymi powyżej danymi w przypadku znaczącej większości chorych sfinansowano co najmniej jeden raz produkt rozliczeniowy *hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu*. Zaś w przypadku odpowiednio 4 i 7 chorych w 2018 r. oraz 7 i 17 chorych w 2019 r. produkt *hospitalizacja związana z wykonaniem programu* i *hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci*. Wycena produktów *hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu* oraz *hospitalizacja związana z wykonaniem programu* wynosi 486,72 PLN, i taką wartość przypisano kosztowi podania leków RAW i ECU. W przypadku podania u dzieci przyjęto wycenę produktu *hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci*, równą 540,80 PLN [Zarządzenie programy lekowe].

---

W ramach wariantu analizy wrażliwości uwzględniono podanie leku w ramach świadczenia *Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu*, z kosztem 108,16 PLN [Zarządzenie programy lekowe].

### **7.3. Koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego**

W przypadku chorych nieleczonych wcześniej ekulizumabem, założono, że koszt kwalifikacji do programu, będzie kosztem nieróżniącym, gdyż badania konieczne do rozpoczęcia leczenia ekulizumabem bądź rawulizumabem w programach lekowych są do siebie zbliżone. W analizie podstawowej przyjęto, że dla chorych, którzy stosowali wcześniej ekulizumab i rozpoczną stosowanie rawulizumabu przyjęto, koszt kwalifikacji chorych do programu lekowego nie będzie dodatkowo naliczany, gdyż wszystkie badania diagnostyczne w programie leczenia aHUS rozliczane są w ramach kosztu diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia. Założenie to podyktowane zostało wątpliwościami dotyczącymi rozliczania świadczenia kwalifikacji dla chorych aHUS leczonych w PL. Albowiem, nie odnaleziono w dostępnych danych ze sprawozdań działalności NFZ rozliczeń świadczenia *Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności dla Programu lekowego leczenia aHUS*.

W analizie wrażliwości przetestowano jednak wariant, w którym koszt kwalifikacji zostanie przyporządkowany dodatkowo do ramienia technologii wnioskowanej, dla kohorty chorych stosujących wcześniej ekulizumab.

Zgodnie z *Zarządzeniem programy lekowe* przyjęto, że koszt kwalifikacji do programu lekowego, będzie równy wycenie produktu rozliczeniowego 5.08.07.0000021 *Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności dla Programu lekowym leczenia aHUS*. Koszt wskazanego świadczenia oszacowany na poziomie 338,00 PLN będzie pokrywany przez płatnika publicznego.

### **7.4. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia**

Zgodnie z *Zarządzeniem programy lekowe* przyjęto, że koszt diagnostyki i monitorowania w ramieniu EKU będzie równy wycenie produktów rozliczeniowych 5.08.08.0000104 *Diagnostyka w programie leczenia atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) – 1 rok terapii* oraz 5.08.08.0000105 *Diagnostyka w programie leczenia atypowego zespołu*

---



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

## 8. 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.

**Tabela 13.**  
**Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia**

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
<b>Parametry modelu</b>				
Stopa dyskonta kosztów	5%	alter	0%	Wytyczne AOTMiT
Dni w roku	364	n/d	n/d	Założenie
Dni w miesiącu	30,44	n/d	n/d	Założenie
Horyzont czasowy (lata)	dożywotni	■	■	Założenie
Długość cyklu (tygodnie)	■	n/d	n/d	Założenie modelu od Zamawiającego
Częstotliwość podawania leku Soliris® w podtrzymaniu (tygodnie) bez modyfikacji leczenia	2	n/d	n/d	ChPL Soliris®
Częstotliwość podawania leku Ultomiris® w podtrzymaniu (tygodnie)	8	n/d	n/d	ChPL Ultomiris®
Średni wiek wejścia do modelu - chorzy dorośli (lata)	■	n/d	n/d	ALXN1210-aHUS-311
Średni wiek wejścia do modelu - chorzy poniżej 18 r. ż. (lata)	■	n/d	n/d	ALXN1210-aHUS-312
Odsetek kobiet w populacji dorosłej	■	n/d	n/d	ALXN1210-aHUS-311
Odsetek dziewcząt w populacji dzieci	■	n/d	n/d	ALXN1210-aHUS-312

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Odsetek chorych nieleczonych wcześniej EKU	█	█	█	█
Odsetek chorych leczonych wcześniej EKU	█	█		
Rozkład względem stanu nasilenia CKD - dorośli	Tabela 2.	n/d	n/d	ALXN1210-aHUS-311
Rozkład względem stanu nasilenia CKD - dzieci	Tabela 2.	n/d	n/d	ALXN1210-aHUS-312
Rozkład względem masy ciała – dorośli i dzieci	Tabela 8.	n/d	n/d	ALXN1210-aHUS-311, ALXN1210-aHUS-312, , C08-003, i C10-003.
Sposób oszacowania wagi chorych	█	█	█	█
Źródło danych dla rozkładu wagi chorych	█	█	█	█
Współczynnik śmiertelności dla chorych z przewlekłą niewydolnością nerek stopnia 5 / schyłkową niewydolnością nerek	█	█	█	█
<b>Parametry kliniczne (skuteczność i bezpieczeństwo)</b>				
█	█	█	█	█

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Parametry kosztowe</b>					
CZN leku Ultomiris® 1 fiol. 300 mg (PLN)	[REDACTED]	n/d		n/d	Dane dostarczone przez Wnioskodawcę
Koszt 1 fiol. Leku Soliris® 300 mg (PLN)	19 279,13	n/d		n/d	Wykaz leków refundowanych
Koszt podania leku - infuzji dożylniej u dorosłych (PLN)	486,72	108,16		n/d	Zarządzenie programy lekowe
Koszt podania leku - infuzji dożylniej u dzieci (PLN)	540,80	108,16		n/d	Zarządzenie programy lekowe



Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Roczny koszt monitorowania w Programie lekowym leczenia aHUS - I rok terapii (PLN)	6 021,33	n/d	n/d	Zarządzenie programy lekowe
Roczny koszt monitorowania w Programie lekowym leczenia aHUS - II rok terapii (PLN)	1 997,33	n/d	n/d	Zarządzenie programy lekowe
Roczny koszt monitorowania w Programie lekowym leczenia PNH Rawulizumabem - I rok terapii (PLN)	■	n/d	n/d	Zarządzenie programy lekowe
Roczny koszt monitorowania w Programie lekowym leczenia PNH Rawulizumabem - II rok terapii(PLN)	■	n/d	n/d	Zarządzenie programy lekowe
Koszt kwalifikacji do Programu lekowego leczenia aHUS (PLN)	338,00	n/d	n/d	Zarządzenie programy lekowe

## 9. Wyniki analizy

### 9.1. Analiza kosztów-użyteczności

Podstawowymi wynikami analizy minimalizacji kosztów są inkrementalny koszt całkowity oraz cena wnioskowanej technologii medycznej, przy której całkowity koszt inkrementalny porównywanych technologii wynosi 0. Koszty generowane przez porównywane technologie medyczne, które uwzględniono w kalkulacjach tych wartości wynikowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Koszty przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego. Wyniki w perspektywie wspólnej są tożsame.

**Tabela 14.**  
**Zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora-**

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

Wartości inkrementalnych kosztów, oraz cenę wnioskowanego leku dającą zerowy inkrementalny koszt całkowity przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 15.**  
**Inkrementalne wartości kosztów i cena leku dającą zerowy inkrementalny koszt całkowity**

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

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

## 9.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztowych oraz innych kluczowych parametrów analizy został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów kosztowych oraz poprzez testowanie alternatywnych wartości kluczowych parametrów, z wyłączeniem horyzontu czasowego i stopy dyskonta kosztów. Parametry te określono w rozdziale 8.

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu.



---

### 9.3. Analiza CUR

Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od technologii dotychczas refundowanych w danym wskazaniu, konieczne jest obliczenie współczynników kosztów-użyteczności (CUR) dla porównywanych schematów. Na tej podstawie należy oszacować cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której współczynnik CUR wnioskowanej technologii medycznej jest nie wyższy od współczynnika CUR technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Z uwagi na przyjętą technikę minimalizacji kosztów, wskazane w poprzednim akapicie ceny są tożsame z cenami, przy których całkowity inkrementalny koszt wynosi zero, zaprezentowanymi w rozdziale 9.1.

## 10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

W analizie wrażliwości uwzględniono ponadto alternatywne założenia dla modelowania kosztów (analiza scenariuszy).

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w rozdziale 8.

### 10.1. Analiza wartości skrajnych

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów i ceny progowej, w obu analizowanych populacjach zebrano w poniższych tabelach.

---









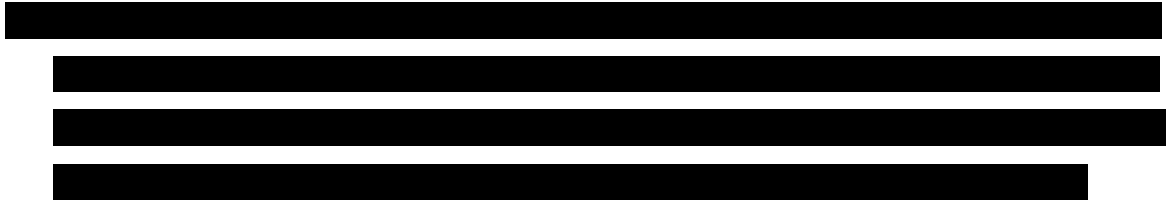
---


Na podstawie analizy wartości skrajnych wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry w populacji dziecięcej:

[Redacted text block]

Natomiast w przypadku populacji dorosłych chorych największy wpływ na wyniki analizy wartości skrajnych mają następujące parametry:

[Redacted text block]

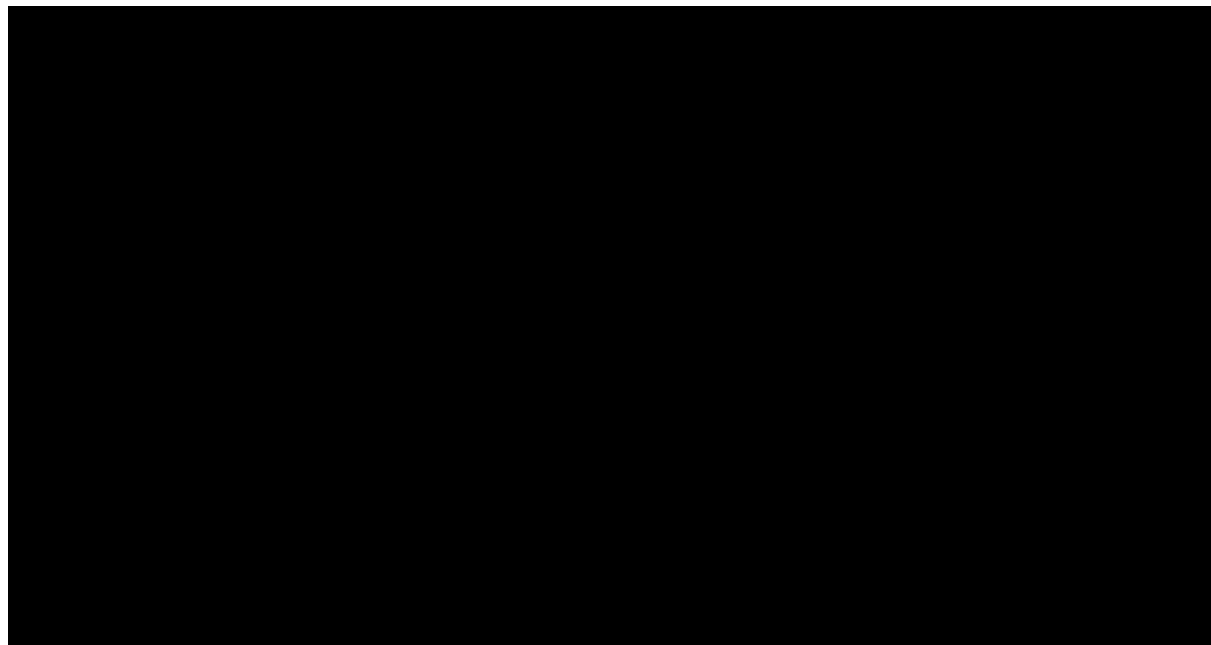


W przypadku pozostałych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości, wnioskować należy, że ich zmiana wpływa na zmianę kosztu inkrementalnego 

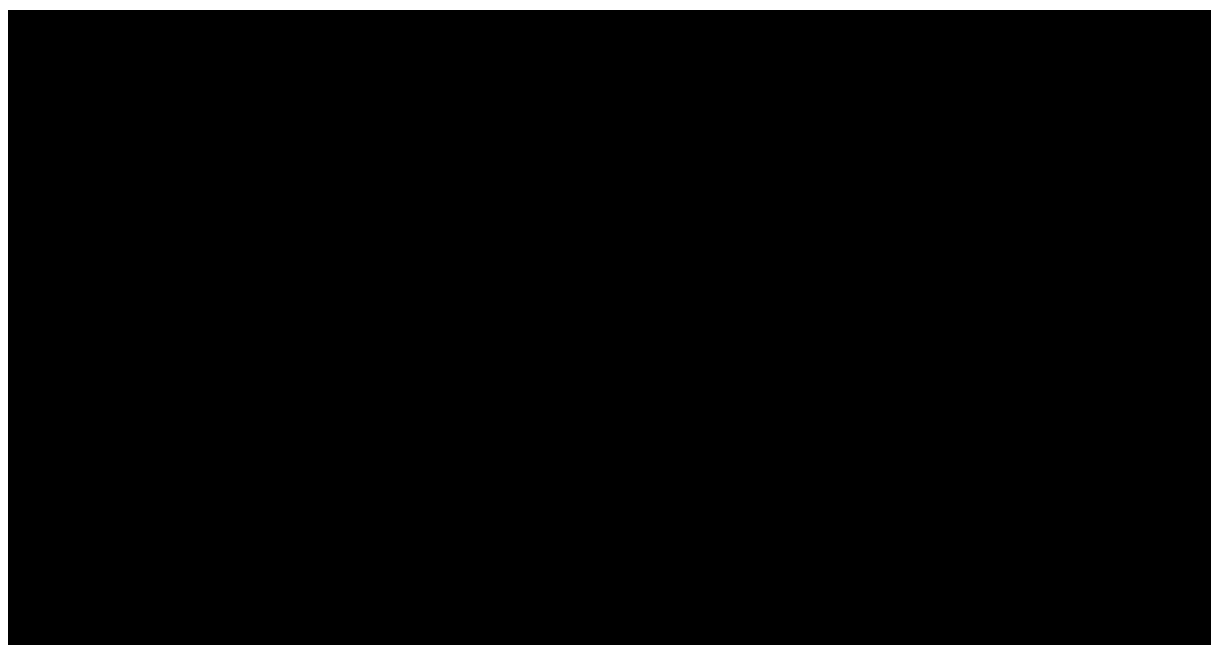
Na poniższych rysunkach przedstawiono diagramy tornado dla parametrów analizy wartości skrajnych w obu subpopulacjach.

---

**Rysunek 2.**



**Rysunek 3.**



---

## 10.2. Analiza scenariuszy

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla dodatkowych scenariuszy uwzględnionych w niniejszej analizie.

Tabela 19.

Wyniki analizy scenariuszy dla porównania RAW vs EKU w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – w perspektywie płatnika publicznego tożsamej z perspektywą wspólną dla populacji dziecięcej

Scenariusz	Koszt	Zys		Wzrost		Zys	Koszt	Zys	
		Neto	Branża	Neto	Branża			Neto	Branża
Scenariusz 1	100	10	10	100	100	100	100	10	10
Scenariusz 2	100	10	10	100	100	100	100	10	10
Scenariusz 3	100	10	10	100	100	100	100	10	10
Scenariusz 4	100	10	10	100	100	100	100	10	10
Scenariusz 5	100	10	10	100	100	100	100	10	10
Scenariusz 6	100	10	10	100	100	100	100	10	10
Scenariusz 7	100	10	10	100	100	100	100	10	10
Scenariusz 8	100	10	10	100	100	100	100	10	10

**Tabela 20.**

**Wyniki analizy scenariuszy dla porównania RAW vs EKU w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – w perspektywie płatnika publicznego tożsamej z perspektywą wspólną dla populacji dorosłych**

Scenariusz	Zmiana wartości parametru	Wpływ na koszt		Wpływ na skuteczność		Wpływ na jakość życia		Wpływ na całkowity koszt	
		Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek
Scenariusz 1	Wzrost	+	-	+	-	+	-	+	-
Scenariusz 2	Wzrost	+	-	+	-	+	-	+	-
Scenariusz 3	Wzrost	+	-	+	-	+	-	+	-
Scenariusz 4	Wzrost	+	-	+	-	+	-	+	-
Scenariusz 5	Wzrost	+	-	+	-	+	-	+	-
Scenariusz 6	Wzrost	+	-	+	-	+	-	+	-
Scenariusz 7	Wzrost	+	-	+	-	+	-	+	-
Scenariusz 8	Wzrost	+	-	+	-	+	-	+	-

---

Na podstawie analizy scenariuszy można, że największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry w populacji dziecięcej:

[Redacted text block]

Natomiast w przypadku populacji dorosłych chorych największy wpływ na wyniki analizy scenariuszy mają następujące parametry:

[Redacted text block]

W przypadku pozostałych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości, wnioskować należy, że ich zmiana wpływa na zmianę kosztu inkrementalnego

## 11. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

W niniejszej analizie minimalizacji kosztów odstąpiono od wykonywania wielokierunkowej analizy wrażliwości, gdyż zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* decyzja o braku uwzględnienia analizy probabilistycznej może być poparta argumentacją wyboru techniki analitycznej, tj. porównaniem kosztów analizowanej interwencji oraz komparatora.

## 12. 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 9.3.

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

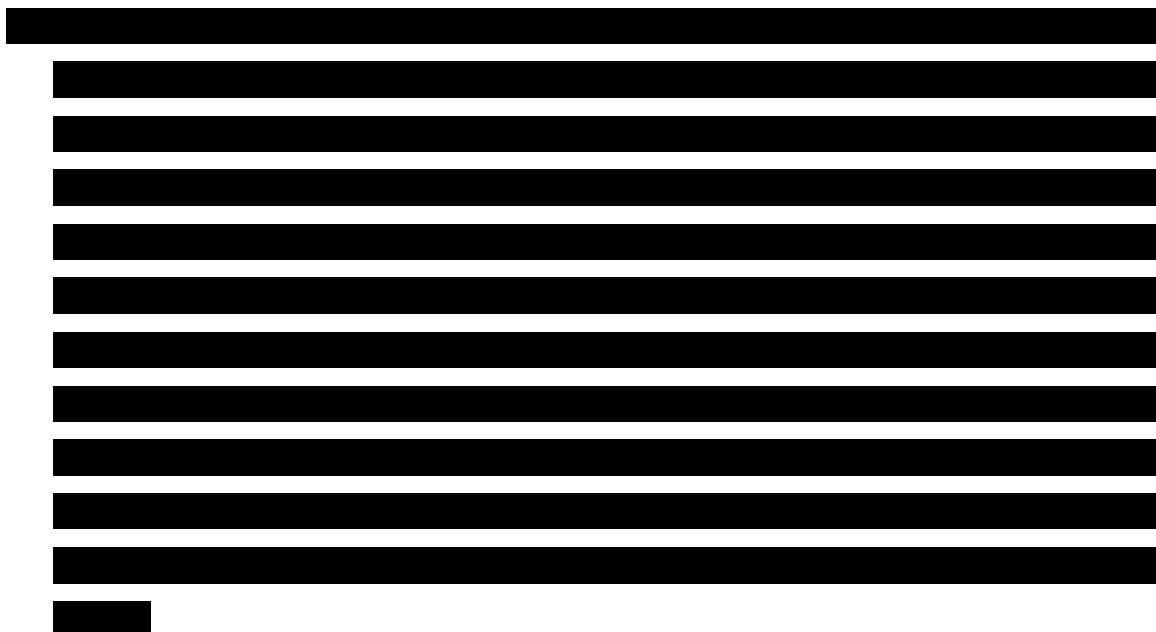
### 12.1. Walidacja wewnętrzna

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. Sprawdzone, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów lub nierealne wartości tych parametrów przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (zwłaszcza w całkowitych kosztach różniących). 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. Rozważono następujące równanie:



W ramach walidacji przedstawione równanie zostały spełnione dla każdego cyklu.

## **12.2. Walidacja konwergencji**

Ze względu na nieodnalezienie innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnych, nie dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jednak jedną analizę ekonomiczną *O'Connell 2019* porównującą rawulizumab z ekulizumabem, przy czym wskazanie w opisywanej publikacji to nocna napadowa hemoglobinuria. Postanowiono jednak włączyć tę analizę ze względu na możliwe zbliżenie kosztów terapii tymi samymi lekami w obu schorzeniach. Wyniki oraz omówienie odnalezionej analizy ekonomicznej przedstawiono w dyskusji (rozdział 15).

---

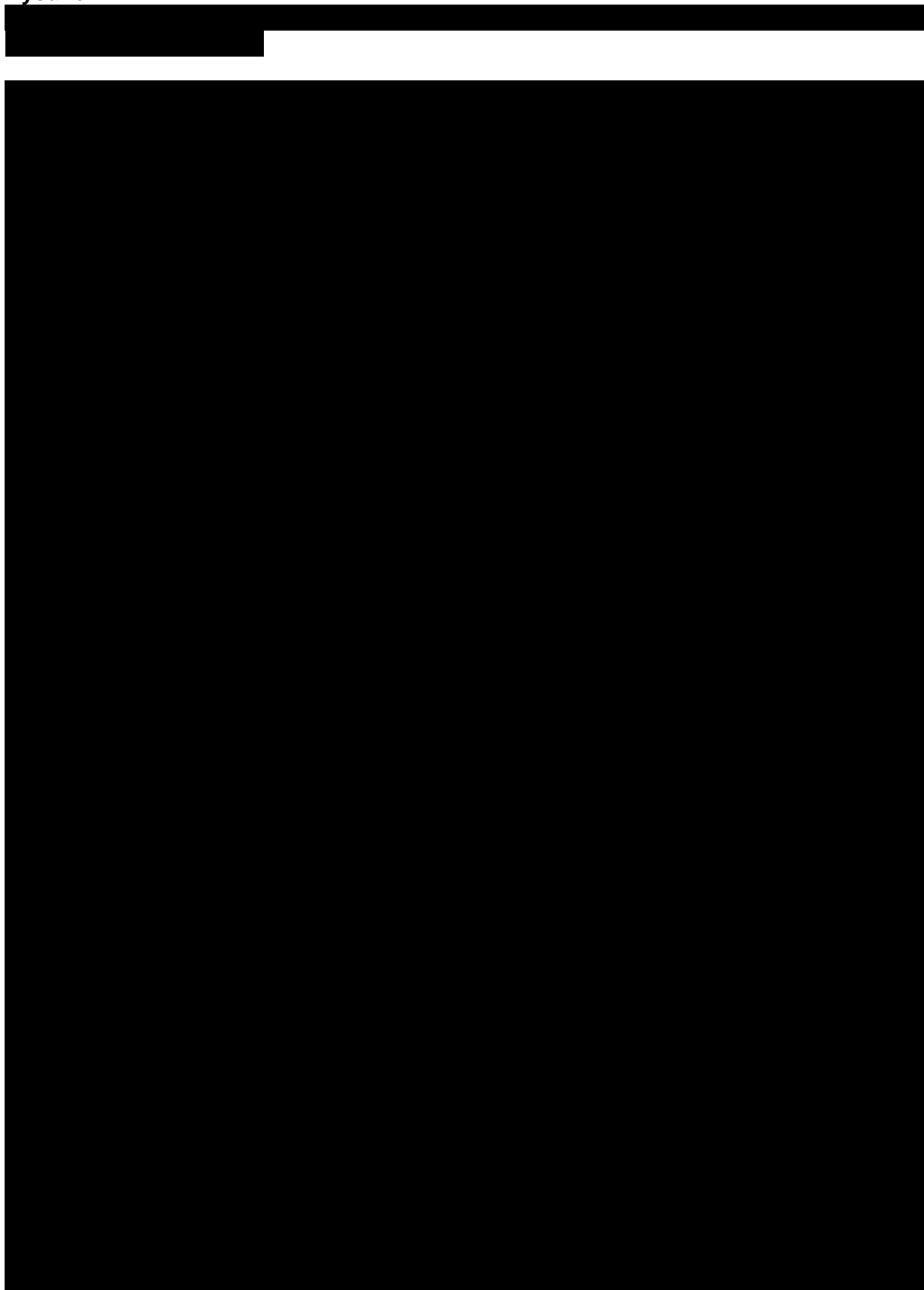
## 12.3. Walidacja zewnętrzna

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

Walidacja zewnętrzna w przypadku niniejszej analizy obejmuje weryfikację tezy, że wykorzystane w ramach niniejszej analizy sposoby modelowania pozwalają na uzyskanie wyników zgodnych z ogólnie dostępną wiedzą medyczną opisaną w publikacjach naukowych.

[Redacted content]

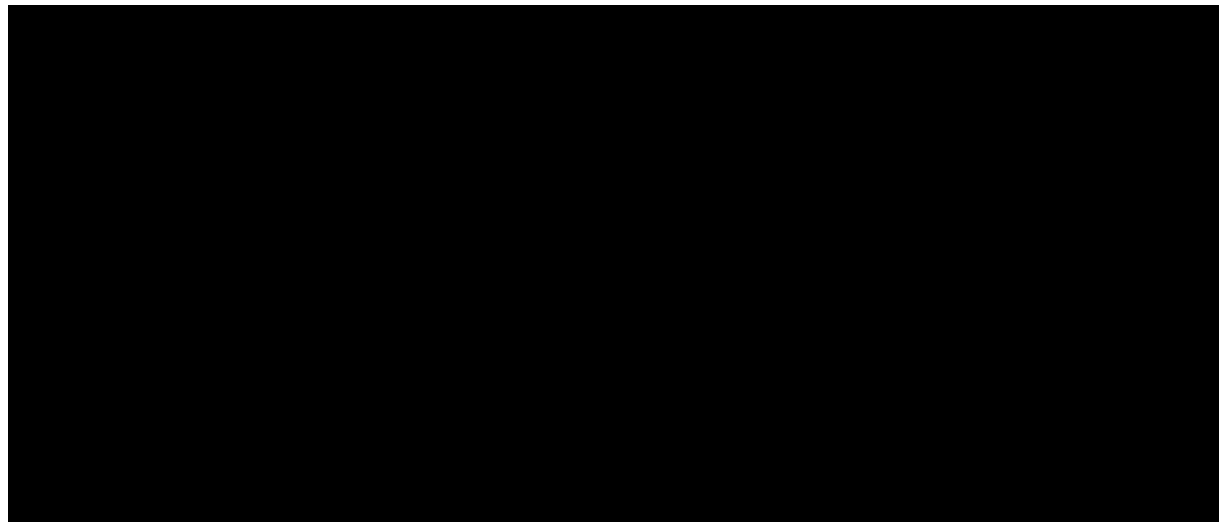
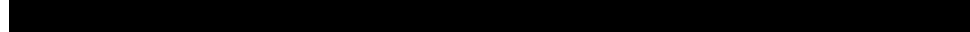
Rysunek 4.



Należy zauważyć, iż w momencie zaprzestania leczenia chorzy, którzy odstawiali EKU mieli wyższy poziom eGFR niż wartość *plateau* w trakcie aktywnego leczenia u chorych kontynuujących. Prawdopodobnie przywrócenie satysfakcjonującego poziomu funkcji nerek (rozumiane jako poziom eGFR bliski wartości  $100 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) mogło przyczynić się do decyzji o zaprzestaniu leczenia.

Ocenę dynamiki poziomu eGFR w czasie w trakcie kontynuowania leczenia RAW dostarczają wyniki badania *Rondeau 2020*. W czasie 26 tygodni stosowania RAW poziom eGFR wzrósł z ok.  $15,0 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  w *baseline* do ok.  $50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  na koniec okresu obserwacji. Trajektorię poziomu eGFR przedstawiono na poniższym rysunku.

**Rysunek 5.**



[REDACTED]

[REDACTED]

### 13. Ograniczenia i założenia

W zakresie modelowania przebiegu choroby w czasie dokonano w analizie następujących założeń:

- [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]

W zakresie szacowania kosztów w niniejszej analizie wykorzystano następujące założenia:

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

[Redacted text block]

Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 364 dni.



---

## 14. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalność stosowania RAW względem EKU w leczeniu chorych z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym. Z uwagi na niewykazanie istotnych statystycznie oraz klinicznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem, zdecydowano o przeprowadzeniu analizy ekonomicznej **techniką minimalizacji kosztów**.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model Markowa dostarczony przez Wnioskodawcę. Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie *Wykazu leków refundowanych* oraz odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (tożsama z perspektywą płatnika publicznego) w dożywotnym horyzoncie czasowym. Wyniki zaprezentowano w rozdziale na populację dorosłych chorych oraz populację dziecięcą.

[REDACTED]

Biorąc pod uwagę, iż aHUS jest najrzadszą z postaci mikroangiopatii zakrzepowej (TMA), z szacowaną częstością występowania 1-2 przypadki na milion osób, wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność leczenia produktem Ultomiris®, finansowanie RAW z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne.

[REDACTED]

---

Finansowanie rawulizumabu u chorych we wnioskowanym wskazaniu przyniesie znaczące korzyści zarówno chorym i ich rodzinom w zakresie zmniejszenia obciążenia związanego z leczeniem, w związku z wlewami ograniczonymi do jednego na 8 tygodni. Leczenie poprawi jakość życia chorych poprzez zmniejszenie obciążenia infuzjami i innymi potencjalnymi konsekwencjami powtarzalnych nakłuć żylnych i wlewów, bez zmniejszenia skuteczności oraz bezpieczeństwa [Rondeau 2020]. Korzyści wynikające z możliwości zmniejszenia częstości wlewów bez utraty skuteczności leczenia mają szczególne znaczenie w zapewnieniu wyższej jakości życia w przypadku dzieci cierpiących na aHUS

## 15. 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 16.1. W przeglądzie odnaleziono jedną publikacji: *O’Connell 2019*, która dotyczy innego niż opisywane w niniejszej analizie wskazanie, odnosi się jednak to tych samych komparatorów.

Publikacja *O’Connell 2019* oprócz różnicy we wskazaniu obejmuje także odmienną metodykę, tj. opisuje analizę kosztów-użyteczności dla porównania stosowania rawulizumabu z ekulizumabem u chorych z nocną napadową hemoglobinurią. Opisywany w analizie model semi-Markowa dokonuje porównania dla leczenia RAW i EKU chorych na PNH w horyzoncie dożywotnim, dla 3 kohort chorych – niestosujących wcześniej ekulizumabu, chorych, którzy stosowali wcześniej ekulizumab w standardowej dawce oraz chorych stosujących wcześniej ekulizumab w zmodyfikowanej dawce. Zgodnie z wynikami analizy przeprowadzonej z perspektywy płatnika amerykańskiego inkrementalna wartość QALY wyniosła 1,06, a inkrementalna wartość kosztów całkowitych równa -1 673 465 USD (6 540 403 709 PLN<sup>2</sup>). Wyróżniona wartość całkowitych kosztów inkrementalnych jest niższa od przedstawionych w

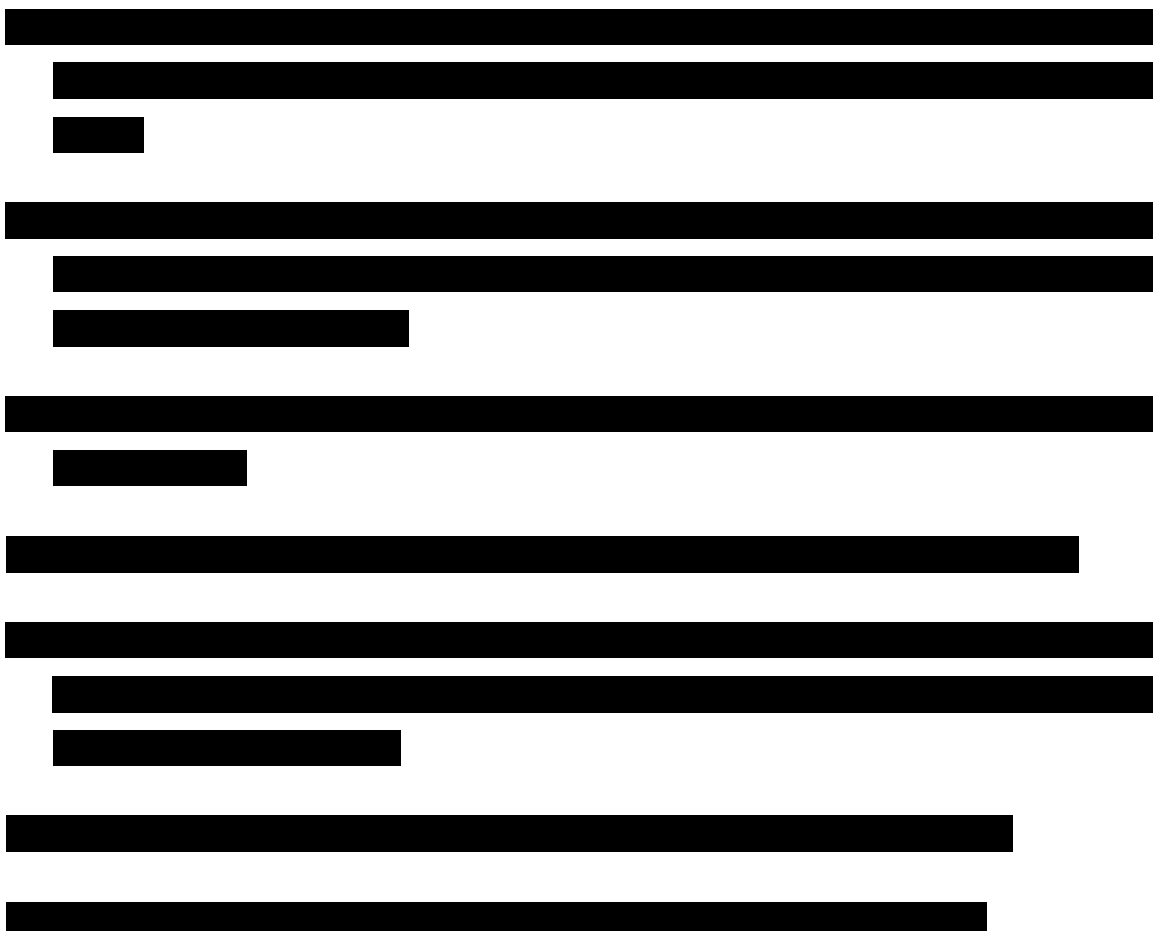
---

<sup>2</sup> Biorąc pod uwagę kurs wymiany walut z dnia 29.11.2020 publikowany przez Narodowy Bank Polski: 1 USD = 3,9083 PLN

niniejszej analizie około dwukrotnie (dla dorosłych chorych). Związane to jednak może być z szeregiem czynników, np. różnym dawkowaniem ekulizumabu, innym rozwojem choroby i związanym z tym uwzględnieniem dodatkowym kosztów, jak leczenie przełomów hemolitycznych w PNH, czy innych kosztów diagnostyki w odniesieniu do polskiej praktyki klinicznej.

W analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu (dotyczy to zarówno kosztów inkrementalnych, jak i cen progowych wnioskowanej technologii medycznej).

W przypadku porównania rawulizumab vs ekulizumab na podstawie analizy wrażliwości stwierdzono, że w **perspektywie płatnika publicznego (jak i w tożsamej perspektywie wspólnej)** największy wpływ na wartość kosztów inkrementalnych mają:



---

## 16. Załączniki

### 16.1. 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.

#### 16.1.1. 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:

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

### Kryteria wykluczenia badań:

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

### 16.1.2. 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 22.

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

■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

Data ostatniego wyszukiwania: 28.09.2020

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę 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 23.

**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 NICE
1	Ultomiris	0

Data ostatniego wyszukiwania: 28.09.2020

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 ekulizumabu.

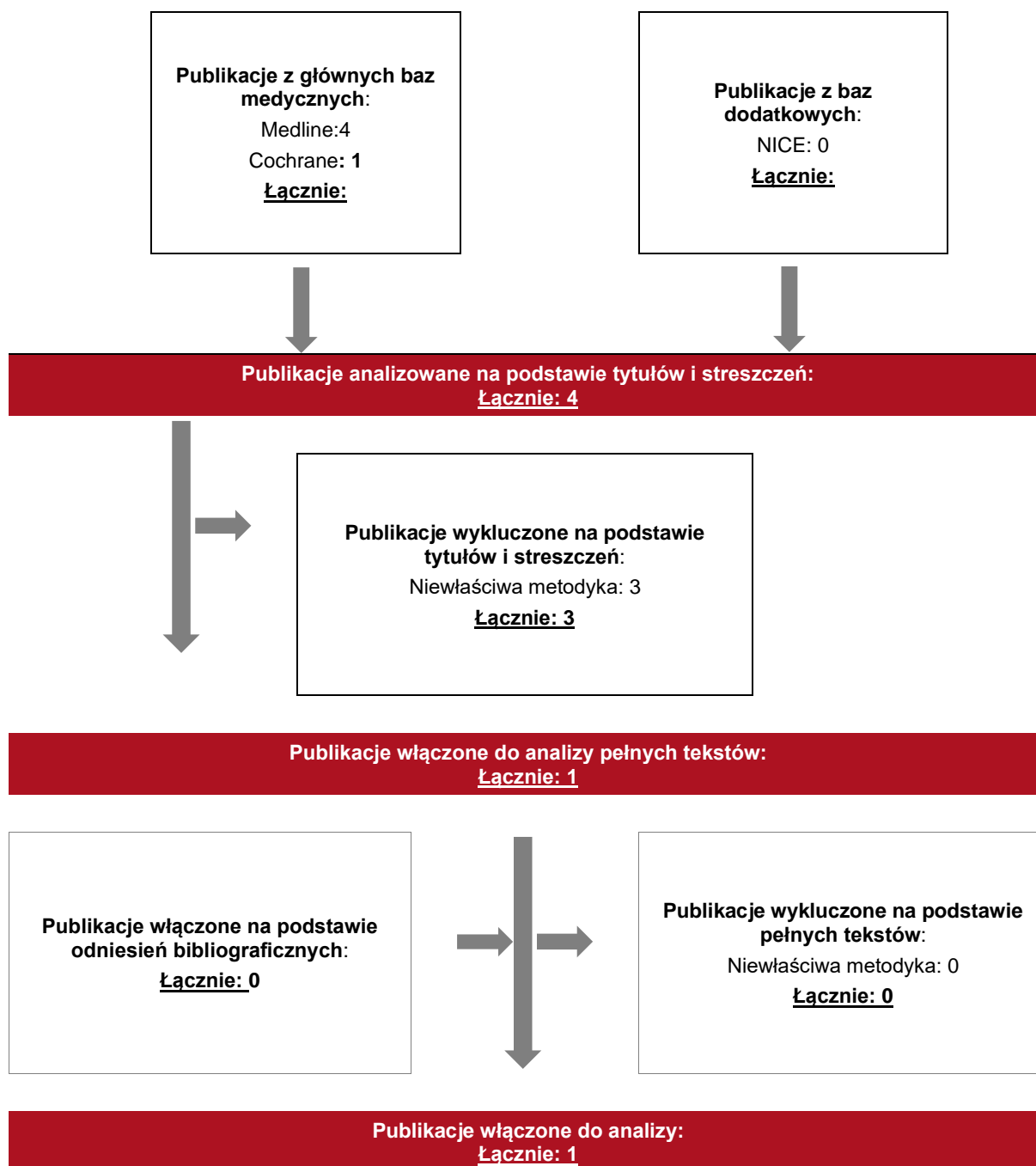
### **16.1.3. Selekcja badań**

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 16.1.1.

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

Rysunek 6.

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



#### **16.1.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy**

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 5 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊕ w bazie Medline odnaleziono 4 publikacji;
- ⊕ w bazie Cochrane odnaleziono 1 publikacji;
- ⊕ w bazie NICE odnaleziono 0 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy nie włączono żadnych publikacji, prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

#### **16.1.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych**

Ostatecznie, w pracy nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania rawulizumabu w porównaniu z ekulizumabem wśród chorych z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym (aHUS). Włączono jednak do analizy jedną publikację, która prezentowała wyniki opłacalności porównania rawulizumabu z ekulizumabem wśród chorych na nocną napadową hemoglobinurię (PNH).

### **16.1. Przeglądy systematyczne literatury dla kluczowych danych wejściowych modelu**







## 16.2. 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  $< 0,5$   $\mu\text{g/ml}$ ). Nie potwierdzono istotnej statystycznie wyższości RAW nad EKU, jednak leczenie rawulizumabem, ze względu na mniejszą częstotliwość podania leków może mieć wpływ na poprawę jakości życia chorych. 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*.

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

Tabela 25.

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 9.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 10- 11.

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 16.1.
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"> <li>oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii</li> <li>oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii</li> </ul>	TAK, rozdział 9.2.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	n/d
5.2.	dotaddkowego 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	n/d
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)	TAK, rozdział 9.1
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	TAK, rozdział 9.1
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	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
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;	n/d
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.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 8.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 13.
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	n/d
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 8.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 8.
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 10.
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"> <li>z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka),</li> <li>bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</li> </ul>	NIE
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
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
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

## 17. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja etapów rozwoju CKD.....	23
Tabela 2. Charakterystyka początkowa chorych.....	23
Tabela 3. Prawdopodobieństwo przejścia między stanami .....	25
Tabela 4. [REDACTED] .....	25
Tabela 5. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne .....	28
Tabela 6. Schemat dawkowania rawulizumabu w oparciu o masę ciała .....	30
Tabela 7. Schemat dawkowania ekulizumabu w oparciu o masę ciała .....	30
Tabela 8. Odsetki chorych z daną masą ciała .....	31
Tabela 9. Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN).....	32
Tabela 10. Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN).....	33
Tabela 11. Produkty rozliczeniowe sfinansowane w ramach <i>Programu lekowego leczenia aHUS</i> .....	33
Tabela 12. Koszty stosowania porównywanych technologii (PLN).....	36
Tabela 13. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia .....	38
Tabela 14. Zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora-.....	42
Tabela 15. Inkrementalne wartości kosztów i cena leku dającą zerowy inkrementalny koszt całkowity .....	42
Tabela 16. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną .....	44

---

Tabela 17. Wyniki analizy wartości skrajnych dla porównania RAW vs EKU w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy –w perspektywie płatnika publicznego tożsamej z perspektywą wspólną w populacji dorosłych.....	46
Tabela 18. Wyniki analizy wartości skrajnych dla porównania RAW vs EKU w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – w perspektywie płatnika publicznego tożsamej z perspektywą wspólną w populacji dziecięcej.....	47
Tabela 19. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania RAW vs EKU w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – w perspektywie płatnika publicznego tożsamej z perspektywą wspólną dla populacji dziecięcej.....	52
Tabela 20. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania RAW vs EKU w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – w perspektywie płatnika publicznego tożsamej z perspektywą wspólną dla populacji dorosłych.....	53
Tabela 21. Wyniki walidacji wewnętrznej, w perspektywie płatnika publicznego (tożsamej z perspektywą wspólną), w populacji dziecięcej.....	56
Tabela 22. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	67
Tabela 23. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR oraz NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych .....	67
Tabela 24. [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED].....	71
Tabela 25. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	72

---

---

## 18. Spis rysunków

Rysunek 1.	.....	21
Rysunek 2.	.....	50
Rysunek 3.	.....	50
Rysunek 4.	.....	59
Rysunek 5.	.....	60
Rysunek 6.	Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą .....	69

---



## 19. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza kliniczna	██████████ Ultomiris® (rawulizumab) w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS), Analiza kliniczna, MAHTA 2020
Analiza problemu decyzyjnego	██████████ Ultomiris® (rawulizumab) w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS), Analiza problemu decyzyjnego, MAHTA 2020
AWA Soliris 2016	AOTMIT, Analiza weryfikacyjna nr OT.4351.29.2016 do Wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Soliris (ekulizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (ICD-10 D59.3), 2016
ChPL Ultomiris®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ultomiris®
Dane dostarczone przez Wnioskodawcę	Dane otrzymane od Wnioskodawcy w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej; <i>Indirect comparison of eculizumab and ravulizumab using propensity scoring</i> . 2020
Dane GUS	Dane dostępne na stronie Głównego Urzędu Statystycznego <a href="https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/waga-osob-w-wieku-0-14-lat,24,1.html">https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/waga-osob-w-wieku-0-14-lat,24,1.html</a>
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> , PLoS Med 2009, 6 (7)
Levy 2010 ab konf	Levy A., Chen PGF., Tomazos I., <i>Comparing productivity losses from treating atypical hemolytic uremic syndrome patients in the United States with eculizumab or ravulizumab in an infusion clinic or at home</i> , Value In Health, 2019
Łanda 2009	Łanda K., <i>Pricing, Ceny leków refundowanych, negocjacje i podział ryzyka</i> , Wydawnictwo CEESTAHC, Kraków/Warszawa 2009, str. 244-258
Macia 2017	Macia M., Moreno F., Dutt T., <i>Current evidence on the discontinuation of eculizumab in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome</i> , Clin Kidney J. 2017, 10(3):310-319
Menne 2018	Menne J., Delmas Y., Fakhouri F., i in., <i>Eculizumab prevents thrombotic microangiopathy in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome in a long-term observational study</i> , Clin Kidney J. 2018, 12(2):196-205
Menne 2019	Menne J., Delmas Y., Fakhouri F., i in., <i>Outcomes in patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated with eculizumab in a long-term observational study</i> , BMC Nephrol 2019, 20(1):125
Neave 2018	Neave L., Gale D.P., Cheesman S., i in., <i>Atypical haemolytic uraemic syndrome in the eculizumab era: presentation, response to treatment and evaluation of an eculizumab withdrawal strategy</i> , Br J Haematol. 2019, 186(1):113-124
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
Rondeau 2020	Rondeau E., Scully M., Ariceta G., i in., <i>The long-acting C5 inhibitor, Ravulizumab, is effective and safe in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment</i> , Kidney International, 97, 1287–1296, 2020

Publikacja/Źródło danych	Referencje
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 priorytetów zdrowotnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych
Sprawozdanie z działalności NFZ za 2018 r.	Uchwała Nr 12/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 czerwca 2019 r. w sprawie przyjęcia rocznego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2018 r. Strona internetowa: <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-122019iii,6491.html">https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-122019iii,6491.html</a>
Sprawozdanie z działalności NFZ za 2019 r.	Uchwała Nr 4/2020/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 27 sierpnia 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2019 r. strona internetowa: <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-42020iv,6534.html">https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-42020iv,6534.html</a>
UK Renal Registry 2018	The Renal Association, <i>20<sup>th</sup> Annual Report of the Renal Association, UK Renal Registry</i> , NEPGRON 2018, 139 (suppl1)
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
Wuhl 2020 abstrakt konferencyjny	Wühl E., Adams B., Cheong H.I., <i>The long-acting complement inhibitor ravulizumab in children with atypical hemolytic uremic syndrome (interim analysis)</i> , Jahrgang, 49, 3, 87–160, 2020
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2020 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie Nr 50/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 1 kwietnia 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe