



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
i ustalenie urzędowej ceny zbytu  
produktu leczniczego Ultomiris (rawulizumab)  
w ramach programu lekowego**

Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-  
mocznicowego (aHUS) ICD-10 D 59.3 rawulizumabem

Analiza weryfikacyjna

nr OT.4231.22.2021

Data ukończenia: 16.06.2021 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz.2176) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913)

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020, poz.2176) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.)

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020, poz.2176) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913)

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ADAMTS-13</b>	czynnik von Willebranda tnący proteazy (ang. a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motifs 13)
<b>ADRs</b>	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AH50</b>	aktywność drogi alternatywnej
<b>aHUS/aZHM</b>	atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>allo-HSCT</b>	allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
<b>anty-FH/p-ciała antyH</b>	przeciwciała przeciwko czynnikowi H
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>ATC</b>	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>BL</b>	początek badania (ang. baseline)
<b>BMT</b>	przeszczep szpiku kostnego
<b>BTH</b>	przełom hemolityczny
<b>C3/C5</b>	składowe dopełniacza stanowiące główne białka tego układu
<b>C5a/C5b</b>	rozpad cząsteczki C5 w wyniku aktywności konwertazy C5
<b>CAC</b>	warunki pobudzające układ dopełniacza
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CAS</b>	układ dopełniacza
<b>CD46</b>	białko regulatorowe dopełniacza CD46 znane również jako CD46 i białko kofaktora błonowego
<b>CFB</b>	czynnik B dopełniacza (ang. complement factor B)
<b>CFH</b>	czynnik H dopełniacza (ang. complement factor H)
<b>CFI</b>	czynnik I dopełniacza (ang. complement factor I)
<b>CH50</b>	całkowita aktywność dopełniacza
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>COVID-19</b>	choroba koronawirusowa typu 2019 (od ang. coronavirus disease 2019)
<b>cTMA</b>	mikroangiopatia zakrzepowa zależna od dopełniacza
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
<b>EAN</b>	europejski kod towarowy (ang. european article number)
<b>EKU</b>	Ekulizumab
<b>EQ-5D PTO</b>	ocena metodą handlowania czasem w kwestionariuszu jakości życia EKU-5D
<b>EQ-5D VAS</b>	ocena bezpośrednią wizualną skalą analogową w kwestionariuszu jakości życia EKU-5D

<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>DGKE</b>	kinaza $\epsilon$ diacylglicerolu
<b>FACIT-F</b>	Ocena funkcjonalna terapii chorób przewlekłych – domena zmęczenia
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>FFP</b>	świeżo mrożone osocze (ang. fresh frozen plasma)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GFR</b>	przesączanie kłębuszkowe
<b>GGN</b>	górną granicą normy
<b>GPI</b>	glikozylofosfatydyloinozytol (ang. glycosylphosphatidylinositol)
<b>GPI-AP</b>	białko kotwicy glikozylofosfatydylowej (ang. glycosylphosphatidylinositol anchored protein)
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>Hb</b>	Hemoglobina
<b>HIV</b>	ludzki wirus niedoboru odporności
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HRQoL</b>	jakość życia związana ze zdrowiem
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ICD-10</b>	międzynarodowa klasyfikacja chorób i stanów zdrowia
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>JGP</b>	jednorodna grupa pacjentów
<b>kkc.</b>	koncentrat krwinek czerwonych
<b>KDIGO</b>	Kidney Disease Improving Global Outcomes
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>LDH</b>	dehydrogenaza mleczanowa
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>MAHA</b>	mikroangiopatyjna anemia hemolityczna
<b>MCP</b>	błonowe białko dopełniacza (ang. membrane cofactor protein)
<b>MAC/ C5b-9</b>	kompleks ataku błonowego (ang. membrane activation complex)
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NHS</b>	National Health Service
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NORD</b>	National Organization for Rare Disorders
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>PACE</b>	komitet pacjentów i klinicystów (ang. patient and clinical engagement)
<b>PCHN</b>	przewlekła choroba nerek
<b>PESG</b>	Professional Education Services Group

<b>PIGA</b>	phosphatidylinositol glycan class A
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PNH</b>	nocna napadowa hemoglobinuria
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PLT</b>	wskaźnik określający całkowitą liczbę płytek krwi
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>RAW</b>	Rawulizumab
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
<b>SAEs</b>	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SMPT</b>	system monitorowania programów terapeutycznych
<b>STEC-HUS</b>	zespół hemolityczno-mocznicowy wywołany zakażeniem szczepami <i>Escherichia coli</i>
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>THBD</b>	trombomodulina
<b>TMA</b>	mikroangiopatia zakrzepowa (ang. thrombotic microangiopathy)
<b>TTP</b>	zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. thrombotic thrombocytopenic purpura)
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
<b>WDS</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	15
3.2. Problem zdrowotny .....	16
3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej .....	19
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	23
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	23
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	28
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	29
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	30
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>31</b>
4.1. <b>Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....</b>	<b>31</b>
4.1.1. <b>Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....</b>	<b>31</b>
4.1.2. <b>Ocena strategii wyszukiwania .....</b>	<b>32</b>
4.1.3. <b>Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....</b>	<b>32</b>
4.1.3.1. <b>Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....</b>	<b>32</b>
4.1.3.2. <b>Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....</b>	<b>35</b>
4.1.4. <b>Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....</b>	<b>36</b>
4.2. <b>Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....</b>	<b>37</b>
4.2.1. <b>Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....</b>	<b>37</b>
4.2.1.1. <b>Wyniki analizy skuteczności .....</b>	<b>37</b>
4.2.1. <b>Informacje na podstawie innych źródeł .....</b>	<b>58</b>
4.2.1.1. <b>Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....</b>	<b>58</b>
4.2.1.2. <b>Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....</b>	<b>61</b>

<b>5. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>62</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	62
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	62
5.1.2. Dane wejściowe do modelu .....	62
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	63
5.2.1. Wyniki analizy progowej .....	63
5.2.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	63
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	64
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	65
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu .....	65
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	65
5.3.4. Obliczenia własne Agencji .....	65
5.4. Komentarz Agencji .....	65
<b>6. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>66</b>
6.1. <b>Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy</b> .....	66
6.1.1. <b>Opis modelu wnioskodawcy</b> .....	66
6.1.2. <b>Dane wejściowe do modelu</b> .....	66
6.2. <b>Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy</b> .....	68
6.3. <b>Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy</b> .....	69
6.3.1. <b>Ocena modelu wnioskodawcy</b> .....	70
6.3.2. <b>Wyniki analiz wrażliwości</b> .....	71
6.3.3. <b>Obliczenia własne Agencji</b> .....	71
<b>7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę</b> .....	<b>74</b>
<b>8. Uwagi do zapisów programu lekowego</b> .....	<b>75</b>
<b>9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych</b> .....	<b>78</b>
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach</b> .....	<b>80</b>
<b>11. Kluczowe informacje i wnioski</b> .....	<b>81</b>
<b>12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych</b> .....	<b>86</b>
<b>13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA</b> .....	<b>87</b>
<b>14. Źródła</b> .....	<b>88</b>





## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 12 kwietnia 2021 r., znak PLR.4500.1417.2020.14.RBO (data wpływu do AOTMiT 12.04.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 poz. 523) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Ultomiris (rawulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol., EAN 05391527743552,

w ramach programu lekowego „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) ICD-10 D59.3 rawulizumabem”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 30 kwietnia 2021 r., znak OT.4231.22.2021.DPM.14. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji pismem z dnia 23 maja 2021 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Ultomiris (rawulizumab) w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) u dorosłych oraz dzieci o masie ciała  $\geq 10$  kg, [REDACTED], Wersja 1.1, Warszawa, 20.05.2021 r.
- Analiza kliniczna dla leku Ultomiris (rawulizumab) w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) u dorosłych oraz dzieci o masie ciała  $\geq 10$  kg, [REDACTED], Wersja 1.1, Warszawa, 20.05.2021 r.
- Analiza ekonomiczna dla leku Ultomiris (rawulizumab), w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) u dorosłych oraz dzieci o masie ciała  $\geq 10$  kg, [REDACTED], Wersja 1.0, Warszawa, 05.10.2020 r.
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla leku Ultomiris (rawulizumab) w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) u dorosłych oraz dzieci o masie ciała  $\geq 10$  kg, [REDACTED], Wersja 1.0, Warszawa, 05.10.2021 r.
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Ultomiris (rawulizumab) w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) u dorosłych oraz dzieci o masie ciała  $\geq 10$  kg, [REDACTED], Wersja 1.0, Warszawa, 05.10.2021 r.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Ultomiris (rawulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol., kod EAN: 05391527743552																										
<b>Kod ATC</b>	L04AA43 rawulizumab L – leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące L04A – leki immunosupresyjne L04AA – selektywne leki immunosupresyjne																										
<b>Substancja czynna</b>	rawulizumab																										
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D59.3)																										
<b>Dawkowanie</b>	<p>Zalecany schemat dawkowania obejmuje podanie dawki nasycającej drogą infuzji dożylniej, a następnie podawanie tą samą drogą dawek podtrzymujących. Podawane dawki należy określić w oparciu o masę ciała pacjenta. U dorosłych pacjentów (w wieku <math>\geq 18</math> lat) dawki podtrzymujące należy podawać co 8 tygodni, rozpoczynając po 2 tygodniach od podania dawki nasycającej.</p> <p>Dzieci i młodzież z aHUS o masie ciała <math>\geq 40</math>kg leczą się zgodnie z zaleceniami dawkowania dla dorosłych pacjentów. Dawki zależne od masy ciała i odstępy między dawkami stosowane u dzieci i młodzieży o masie ciała od <math>\geq 10</math> kg do <math>&lt; 40</math>kg zostały przedstawione w tabeli. Dawki podtrzymujące należy podawać co 4 lub 8 tygodni, rozpoczynając po 2 tygodniach od podania dawki nasycającej.</p> <p>Dozwolone są sporadyczne odstępstwa od schematu dawkowania o <math>\pm 7</math> dni względem zaplanowanego dnia infuzji (z wyjątkiem pierwszej dawki podtrzymującej rawulizumabu, lecz kolejna dawka powinna zostać podana zgodnie z pierwotnym schematem).</p> <p>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. W ChPL nie przedstawiono ścieżki dla pacjentów zmieniających leczenie z Eku na RAW między <math>\geq 10</math> a <math>&lt; 40</math> kg masy ciała.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Zakres masy ciała (kg)</th> <th>Dawka nasycająca (mg)</th> <th>Dawka podtrzymująca (mg)</th> <th>Odstęp między dawkami</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>od <math>\geq 10</math> do <math>&lt; 20</math></td> <td>600</td> <td>600</td> <td>Co 4 tygodnie</td> </tr> <tr> <td>od <math>\geq 20</math> do <math>&lt; 30</math></td> <td>900</td> <td>2100</td> <td rowspan="5">Co 8 tygodni</td> </tr> <tr> <td>od <math>\geq 30</math> do <math>&lt; 40</math></td> <td>1200</td> <td>2700</td> </tr> <tr> <td>od <math>\geq 40</math> do <math>&lt; 60</math></td> <td>2400</td> <td>3000</td> </tr> <tr> <td>od <math>\geq 60</math> do <math>&lt; 100</math></td> <td>2700</td> <td>3300</td> </tr> <tr> <td><math>\geq 100</math></td> <td>3000</td> <td>3600</td> </tr> </tbody> </table>			Zakres masy ciała (kg)	Dawka nasycająca (mg)	Dawka podtrzymująca (mg)	Odstęp między dawkami	od $\geq 10$ do $< 20$	600	600	Co 4 tygodnie	od $\geq 20$ do $< 30$	900	2100	Co 8 tygodni	od $\geq 30$ do $< 40$	1200	2700	od $\geq 40$ do $< 60$	2400	3000	od $\geq 60$ do $< 100$	2700	3300	$\geq 100$	3000	3600
Zakres masy ciała (kg)	Dawka nasycająca (mg)	Dawka podtrzymująca (mg)	Odstęp między dawkami																								
od $\geq 10$ do $< 20$	600	600	Co 4 tygodnie																								
od $\geq 20$ do $< 30$	900	2100	Co 8 tygodni																								
od $\geq 30$ do $< 40$	1200	2700																									
od $\geq 40$ do $< 60$	2400	3000																									
od $\geq 60$ do $< 100$	2700	3300																									
$\geq 100$	3000	3600																									
<b>Droga podania</b>	dożylnie																										

<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Rawulizumab jest przeciwciałem monoklonalnym IgG2/4K, które w sposób swoisty wiąże się z białkiem C5 dopełniacza, hamując w ten sposób jego rozkład na składniki C5a (prozapalna anafilatoksyna) i C5b (podjednostka inicjująca powstanie końcowego kompleksu dopełniacza C5b-9) i zapobiegając wytwarzaniu C5b-9.</p> <p>Rawulizumab nie wpływa na wcześniejsze etapy aktywacji dopełniacza, które mają zasadnicze znaczenie dla opsonizacji drobnoustrojów i usuwania kompleksów immunologicznych.</p>
--	---

Źródło: ChPL Ultomiris

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2 lipca 2019 r. EMA pozwolenie nr: EU/1/19/1371/001</p>
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p>Produkt leczniczy Ultomiris jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów o masie ciała co najmniej 10 kg z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym (ang. atypical haemolytic uremic syndrome, aHUS), którzy nie byli wcześniej leczeni inhbitorami układu dopełniacza lub u których stosowano ekulizumab przez co najmniej 3 miesiące i wykazano odpowiedź na ekulizumab.</p> <p>Produkt leczniczy Ultomiris jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią (ang. paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, PNH):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u pacjentów z hemolizą i jednym lub kilkoma objawami klinicznymi, wskazującymi na dużą aktywność choroby;</li> <li>• u pacjentów, którzy są klinicznie stabilni po otrzymaniu leczenia ekulizumabem przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy</li> </ul>
<b>Status leku sierocego</b>	tak
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	<p>Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania</p> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p>

Źródło: ChPL Ultomiris

W ChPL Ultomiris w zakresie warunków lub ograniczeń dotyczących bezpieczeństwa i skutecznego stosowania produktu leczniczego, wskazano, iż podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w planie zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP), przedstawionym w dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków (EMA);
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek korzyści do ryzyka, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Dodatkowo, w ChPL Ultomiris wspomniano, iż przed wprowadzeniem produktu do obrotu podmiot odpowiedzialny został zobowiązany m.in. uzgodnić treść oraz format programu edukacji i kontrolowanej dystrybucji leku Ultomiris. Celem programu jest edukowanie i instruowanie fachowego personelu medycznego/pacjentów w zakresie wykrywania, uważnej obserwacji i(lub) odpowiedniego kontrolowania wybranych problemów dotyczących bezpieczeństwa związanych z produktem leczniczym Ultomiris. Leczenie rawulizumabem zwiększa ryzyko wystąpienia zakażeń wywoływanych przez *N. meningitidis*, dlatego dwa tygodnie przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego, konieczne jest złożenie pisemnego potwierdzenia wykonania u pacjenta szczepienia przeciwko wszystkim dostępnym serotypom *N. meningitidis* wywołującym zakażenie meningokokowe i(lub) zapobiegawczego stosowania antybiotyków zgodnie z krajowymi wytycznymi na temat szczepień.

Podmiot odpowiedzialny powinien również przysyłać coroczne przypomnienie do lekarzy lub farmaceutów, którzy przepisują i (lub) wydają rawulizumab, dotyczące sprawdzenia czy szczepienia lub powtórne szczepienia są konieczne u pacjentów leczonych rawulizumabem.

Amerykańska Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA) dokonała rejestracji leku Ultomiris w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) u dorosłych i dzieci w wieku jednego miesiąca i starszych. Zalecany schemat dawkowania uwzględnia pacjentów o masie ciała co najmniej 5 kg (600 mg dawki nasycającej, następnie 300 mg dawki podtrzymującej co 4 tyg.)<sup>1</sup>.

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Ultomiris był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT w 2021 r., ocena dotyczyła wskazania innego niż wnioskowane – objęcie refundacją w ramach programu lekowego „leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)”. Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ultomiris (rawulizumab) pod warunkiem zwiększenia prawdopodobieństwa użyteczności kosztowej oraz integracji z obecnie istniejącym programem leczenia PNH ekulizumabem<sup>2</sup>. Mając na względzie problem zdrowotny i wyniki badań Prezes Agencji sugeruje ewentualną zasadność objęcia refundacją pod warunkiem znaczącej zmiany warunków refundacyjnych i finansowych<sup>3</sup>.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	[REDACTED]
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[REDACTED]

<sup>1</sup> Highlights of Prescribing Information Ultomiris FDA: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/761108s001bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761108s001bl.pdf)

<sup>2</sup> SRP nr 42/2021 z dnia 6 kwietnia 2021 r.: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/016/SRP/](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/016/SRP/)

<sup>3</sup> RPA nr 42/2021 z dnia 7 kwietnia 2021 r.: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/016/REK/](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/016/REK/)

	<p>[Redacted text]</p>
<p><b>Określenie czasu leczenia w programie</b></p>	<p>[Redacted text]</p>
<p><b>Kryteria wyłączenia z programu</b></p>	<p>[Redacted text]</p>

	<p>[Redacted text]</p>
<p>Badania przy kwalifikacji</p>	<p>[Redacted text]</p>

<p><b>Monitorowanie leczenia rawulizumabem</b></p>	<p>[Redacted content]</p>
--	---------------------------

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Rawulizumab wnioskowany jest do stosowania w ramach nowego programu lekowego w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) u dorosłych, młodzieży oraz dzieci o masie ciała  $\geq 10$  kg. Program rozróżnia kwalifikację pacjentów pod względem wcześniejszego stosowania inhibitora C5 (ekulizumab) – zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym.

Treść wnioskowanego wskazania jest zgodna z przedłożonymi przez wnioskodawcę analizami, natomiast należy zaznaczyć, iż we wniosku złożonym przez wnioskodawcę w opisie zarejestrowanych wskazań nie uwzględniono leczenia atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego będącego przedmiotem niniejszej analizy.

Analitycy Agencji nie mają zastrzeżeń co do kategorii dostępności refundacyjnej i poziomu odpłatności, pod warunkiem finansowania w ramach wspólnego programu lekowego ekulizumabem.

Wątpliwości analityków wzbudza kwalifikacja do nowej grupy limitowej. Zgodnie z zapisami art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy o refundacji, utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej może mieć miejsce, w przypadku gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny. Ponadto zgodnie z ust. 2 do [wspólnej] grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający (...) podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania (...) przy zastosowaniu następujących kryteriów: tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane oraz podobnej skuteczności. Według aktualnych ChPL dla rawulizumabu i ekulizumabu uznano, że produkty nie różnią się drogą podania (dożylna), postacią farmaceutyczną (koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji), grupą farmakoterapeutyczną (leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne). Mechanizm działania określono jako inhibicję końcowej fazy aktywacji dopełniacza, poprzez wiązanie z białkiem C5, hamując rozpad na podjednostki C5a i C5b, zapobiegając w ten sposób wytwarzaniu C5b-9. Obydwie substancje nie wpływają na wcześniejsze etapy aktywacji dopełniacza. Mając na uwadze powyższe zapisy oraz argumentację wnioskodawcy przedstawioną w rozdziale 8.1 AWB, mechanizmy działania rawulizumabu i ekulizumabu są do siebie zbliżone. (...) Nie potwierdzono istotnej statystycznie wyższości RAW nad EKU, (...) w opinii analityków Agencji nie przedstawiono dowodów pozwalających na wyodrębnienie nowej grupy limitowej dla Ultomirisu (rawulizumabu). Dodatkowo, Rada Przejrzystości, która zgodnie z art. 15 ust. 3 ustawy o refundacji ma za zadanie wydawać opinie w zakresie zasadności kwalifikacji do wspólnej lub utworzenia nowej grupy limitowej, w treści stanowiska dotyczącego oceny leku Ultomiris w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii, uznała za zasadne objęcie refundacją w ramach istniejącej grupy limitowej dla ekulizumabu<sup>4</sup>.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Kod ICD-10 D59.3 – atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy

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

W aHUS dochodzi do niekontrolowanej aktywacji dopełniacza drogą alternatywną w wyniku mutacji genów kodujących białka uczestniczące w hamowaniu tej aktywacji (czynnik H – CFH, błonowe białko dopełniacza – MCP, CD46, czynnik I dopełniacza – CFI, trombomodulina – THBD) lub na skutek tworzenia się autooprzeciwciał (najczęściej przeciwko czynnikowi H). Skutkiem jest niekontrolowana synteza C5a i C5b-9 na powierzchni komórek śródbłonna, która może się nasilać np. w związku z zakażeniami bakteryjnymi i wirusowymi, zabiegami operacyjnymi czy ciążą. Związane z tym procesem uszkodzenie śródbłonna prowadzi do odsłonięcia kolagenu aktywującego płytki krwi i uwalniania czynnika tkankowego powodującego generację trombiny. Aktywacja płytek związana jest także z odkładaniem się białek układu dopełniacza na ich powierzchni w wyniku czego dochodzi do małopłytkowości i zakrzepicy w mikrokrażeniu.

Źródło: Zawilska 2020

### Rozpoznanie i klasyfikacja

TMA jest składową wielu chorób, dlatego diagnostyka różnicowa aHUS i innych form TMA wymaga wnikliwości, oraz niekiedy specjalistycznej konsultacji genetyka klinicznego lub ośrodka specjalizującego się w tej chorobie. Obecna patofizjologiczna klasyfikacja dzieli postacie TMA na:

- pierwotne (wrodzone i nabyte): pierwotne wrodzone TMA spowodowane są zasadniczo mutacjami w genach kodujących białka układu dopełniacza i ADAMTS13, a pierwotne nabyte obecnością autooprzeciwciał przeciwko czynnikowi H lub autooprzeciwciał przeciw ADAMTS13; przyczyną pierwotnych TMA może być również mutacja w genach dla kobalaminy C (gen MMACHC) oraz w genie kodującym kinazę diacyloglicerolu (gen DGKE),
- wtórne: rozwijają się w wyniku wielu schorzeń w tym np. ciężkiego nadciśnienia tętniczego, nowotworów, chorób autoimmunologicznych, kłębuszkowych zapaleń nerek, mogą wystąpić po transplantacji szpiku

<sup>4</sup> Stanowisko Rady Przejrzystości nr 42/2021 z dnia 6 kwietnia 2021 roku:

[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/016/SRP/U\\_15\\_97\\_06042021\\_s\\_42\\_Ultomiris\\_rawulizumabum.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/016/SRP/U_15_97_06042021_s_42_Ultomiris_rawulizumabum.pdf)



i po transplantacji narządów unaczynionych, mogą być skutkiem działania niektórych leków, a także mogą wystąpić w ciąży,

- związane z zakażeniami: np. STEC-HUS (Shiga-Toxin *Escherichia coli*), Pneumococcal HUS, HUS związany z przebiegiem zakażenia HIV, TMA w przebiegu innych zakażeń (np. grypa AH1N1).

Rozpoznanie TMA ustala się na podstawie obrazu klinicznego. Należy jednak podkreślić, iż objawy kliniczne towarzyszące TMA mogą sugerować jej przyczynę, ale są za mało swoiste dla ustalenia wiążącego rozpoznania, dlatego podstawą diagnostyki w ostrym okresie choroby są obecnie badania laboratoryjne, a w dalszej kolejności diagnostyka genetyczna.

Objawy laboratoryjne stanowią:

- niedokrwistość hemolityczna, w przebiegu której stosuje się opisowe określenie mikroangiopatyczna anemia hemolityczna (MAHA), oznaczające nieimmunologiczną hemolizę (ujemny odczyn antyglobulinowy — odczyn Coombsa) spowodowaną wewnątrznaczyniową fragmentacją krwinek czerwonych, widocznych w rozmazie krwi jako schistocyty,
- małopłytkowość spowodowana agregacją i zużyciem trombocytów;  $PLT < 150 \times 10^9/l$  lub obniżenie liczby płytek krwi  $> 25\%$  wartości wyjściowej,
- wzrost aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) proporcjonalny do uszkodzenia tkanek (liza komórek, niedokrwienie tkanek),
- zmniejszone lub nieoznaczalne stężenie haptoglobiny,
- zwiększone stężenie bilirubiny (przewaga pośredniej),
- ostre uszkodzenie nerek (zwiększone stężenie kreatyniny, białkomocz, krwinkomocz).

Źródło: GRPTN 2019, Żurowska 2016

#### Diagnostyka różnicowa

Algorytm diagnostyczny w TMA zakłada wstępne wykluczenie zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP). W tym celu w surowicy chorego oznacza się aktywność ADAMTS-13 oraz przeciwciała anti-ADAMTS-13. Niska aktywność ADAMTS-13 ( $< 10\%$ ) potwierdza rozpoznanie TTP. Wśród ekspertów dochodzi do sporów, czy za punkt odcięcia przyjąć  $< 5\%$  czy  $< 10\%$  – większość z nich skłania się ku drugiej wartości, natomiast polski program leczenia ekulizumabem wskazuje na wartość  $< 5\%$ . Dodatni wynik przeciwciał wskazuje na nabytą postać tego zespołu, choroby występującej najczęściej u kobiet w 4. dekadzie życia. Przy braku obecności przeciwciał anti-ADAMTS-13 rozpoznaje się wrodzony niedobór tej proteazy (dawniej nazywany zespołem Upshawa i Shulmana).

Kolejnym krokiem w diagnostyce TMA jest potwierdzenie zespołu hemolityczno-mocznicowego (HUS), a następnie wykluczenie, że ma on charakter wtórny do zakażenia szczepami *Escherichia coli* wytwarzającymi toksynę Shiga (STEC-HUS). Zakażenie szczepem *E. coli* wymaga przeprowadzania badań mikrobiologicznych na obecność w kale shigatoksyny. Rozpoznanie sugeruje obecność biegunki krwotocznej, ale objawy ze strony przewodu pokarmowego mogą być mało nasilone lub mało swoiste, gdyż czynnikiem wywołującym aHUS również może być biegunka. Badania w kierunku innych czynników infekcyjnych wywołujących HUS wykonuje się w przypadku wystąpienia charakterystycznych objawów danej infekcji. Chorzy z infekcjami *Streptococcus pneumoniae* demonstrują objawy zapalenia płuc, posocznicy lub zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Zespół hemolityczno-mocznicowy jest niezwykle rzadkim powikłaniem tych infekcji. Poza badaniami mikrobiologicznymi oraz immunologicznymi potwierdzającymi powyższą etiologię pomocny w różnicowaniu jest odczyn Coombsa.

Względnie prosty do potwierdzenia jest rzadki, ale ważny ze względu na odmienny sposób leczenia, HUS wywołany defektem kobalaminy C (cbIC). W tym wypadku u chorych występują wysokie stężenie homocysteiny i niskie stężenie metioniny w surowicy oraz charakterystyczne zaburzenia parametrów hematologicznych.

Rozpoznanie aHUS jest zatem rozpoznaniem z wykluczenia: spełnione kliniczne i laboratoryjne kryteria TMA, brak toksyny Shiga w kale, aktywność ADAMTS-13  $> 5\%$  oraz wykluczenie innych, wtórnych przyczyn.

Źródło: GRPTN 2019, Żurowska 2016, Żurowska 2019

#### Diagnostyka aktywności dopełniacza

Ponad 50% przyczyn rozwinięcia się aHUS wiąże się z występowaniem u chorych zaburzeń w zakresie układu dopełniacza. Nie ma charakterystycznych badań laboratoryjnych, które w pierwszych dniach choroby jednoznacznie potwierdzą udział nadmiernej aktywacji układu dopełniacza w patomechanizmie obserwowanej u chorych TMA. Kompleksowa analiza dostępna w niektórych laboratoriach pozwala na oznaczenie w osoczu lub

surowicy pacjentów składowych dopełniacza C3 i C4, czynników B, I i H, Bb, C3d i C4d oraz rozpuszczalnej formy kompleksu ataku błonowego (sMAC, sC5b-9). Ponadto możliwa jest także ocena całkowitej aktywności dopełniacza (CH50) oraz aktywności drogi alternatywnej (AH50). Korelacje pomiędzy aktywnością lub poziomem poszczególnych składowych dopełniacza nie korelują z przebiegiem klinicznym aHUS, w pewnym odsetku przypadków nie znajduje się żadnych odchyień w stężeniach składowych dopełniacza.

Źródło: GRPTN 2019, Żurowska 2019

### Diagnostyka genetyczna

Badania genetyczne nie są przydatne do podjęcia decyzji terapeutycznych w ostrej fazie choroby ze względu na zbyt długi czas oczekiwania na wynik. Badania te są istotne dla późniejszych decyzji terapeutycznych. W większości przypadków, aHUS związany jest z mutacjami genów kodujących białka układu dopełniacza (CFH, CFI, MCP, CFB, C3, C5), które stwierdza się u 40-60% chorych z klinicznym podejrzeniem aHUS.

Należy pamiętać, iż u chorych z rozpoznaniem TMA należy pobrać osocze na badania diagnostyczne przed wykonaniem plazmaferezy lub podaniem osocza, a krew na badania genetyczne oraz odczyn Coombsa przed przetoczeniem koncentratu krwinek czerwonych.

Źródło: GRPTN 2019, Żurowska 2016, Żurowska 2019

### Diagnostyka histopatologiczna

W schemacie diagnostycznym stosuje się również diagnostykę histopatologiczną nerek. Mimo, że wykonanie biopsji nerki umożliwia postawienie jednoznacznego rozpoznania TMA, nie jest wykonywana powszechnie, zwłaszcza gdy obraz kliniczny oraz wyniki badań dodatkowych nie budzą wątpliwości lub też występują przeciwwskazania do wykonania tej procedury. W przypadkach ostrych lub przewlekłych, w których obraz kliniczny nie jest charakterystyczny, a wyniki badań dodatkowych są niejednoznaczne należy rozszerzyć wskazania do wykonania biopsji nerki, odkładanie w czasie decyzji grozi nieodwracalną utratą czynności wydalniczej nerek. Wykonanie biopsji ma również znaczenie w ocenie aktywności procesu chorobowego, stopnia zaawansowania, ewentualnego współwystępowania innych procesów patologicznych, co z kolei jest pomocne w podejmowaniu decyzji terapeutycznych i ma znaczenie rokownicze.

Źródło: GRPTN 2019

## **Epidemiologia**

Choroba manifestuje się w różnym wieku, ale głównie dotyka dzieci. W populacji pediatrycznej aHUS w równym stopniu dotyczy obu płci, natomiast u dorosłych obserwuje się go częściej u kobiet niż u mężczyzn. W raportach, szacunkowe dane dotyczące częstości występowania i chorobowości w aHUS są często niedokładne. Ze względu na specyfikę choroby i trudności związane z diagnostyką różnicową, istnieje ryzyko błędnej klasyfikacji i rozpoznania u chorego jednej z innych form TMA (np. STEC-HUS, TTP).

Źródło: GRPTN 2019, Yan 2020

Zapadalność na aHUS szacuje się na poziomie 0,02 na 100 000 osób rocznie. Ze względu na rzadkość występowania choroby i niepełne dane epidemiologiczne przeprowadzono przegląd zachorowalności i rozpowszechnienia aHUS na poziomie międzynarodowym. U osób poniżej 20. r.ż., częstość występowania aHUS wahała się od 2,21 do 9,4 na milion osób – najczęściej u dzieci w wieku od 0 do 4 lat (3 na milion dzieci), natomiast w wieku 5–9 lat i 10–15 lat chorobowość spadła do 0,3-0,4 na milion.

Zgodnie z najbardziej aktualnymi danymi Głównego Urzędu Statystycznego, pod koniec grudnia 2020 r. ludność Polski liczyła 38 265 000 osób<sup>5</sup>. Biorąc pod uwagę wskaźnik zapadalności aHUS, przekłada się to na około 8 nowych rozpoznań aHUS w Polsce.

Źródło: Szczeklik 2018, Yan 2020, GUS 2020

## **Rokowanie**

aHUS jest rzadkim, postępującym i zagrażającym życiu schorzeniem charakteryzującym się niedokrwistością hemolityczną, małopłytkowością, ostrym uszkodzeniem nerek i powikłaniami takimi jak infekcje, cytopenie,

<sup>5</sup> Małgorzata Cierniak-Piotrowska, Agata Dąbrowska, Karina Stelmach, Główny Urząd Statystyczny, Departament Badań Demograficznych, Ludność. Stan i struktura oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2020 r. Stan w dniu 30 grudnia.

[https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5468/6/29/1/ludnosc.\\_stan\\_i\\_struktura\\_oraz\\_ruch\\_naturalny\\_w\\_prz\\_kroju\\_terytoriaalnym\\_na\\_31.12.2020.pdf](https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5468/6/29/1/ludnosc._stan_i_struktura_oraz_ruch_naturalny_w_prz_kroju_terytoriaalnym_na_31.12.2020.pdf)

niewydolność nerek, występowanie zakrzepicy i krwotoku w narządach. Około 20-48% pacjentów ma objawy przedmiotowe i podmiotowe uszkodzenia narządów pozanerkowych, obejmujące ośrodkowy układ nerwowy (senność, drgawki, encefalopatia, ślepotą korową), układ sercowo-naczyniowy (kardiomiopatia, zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca), płuca (krwotok płucny), przewód pokarmowy (zapalenie trzustki, krwawienie z jelit) i układ kostny (rabdomioliza). W wielu przypadkach dysfunkcje wielonarządowe wiążą się ze złym rokowaniem co wymaga intensywnej opieki.

Źródło: EMA EPAR-Variation Ultomiris 2020, Yan 2020

Według raportu EMA rokowanie w przypadku aHUS przy braku terapii inhibitorami dopełniacza jest niekorzystne. W dalszym ciągu aHUS stanowi najczęstszą przyczynę ostrego uszkodzenia nerek u dzieci poniżej 4. roku życia (z wyłączeniem noworodków) i istotnie przyczynia się do nabytej przewlekłej choroby nerek u dzieci. Dane z dużego rejestru Schaefer 2018 wykazały, że u 31% dorosłych pacjentów nieleczonych inhibitorem dopełniacza (ekulizumab) rozwinęła się schyłkowa niewydolność nerek w ciągu 1. roku od rozpoznania aHUS, natomiast w ciągu 6 miesięcy 25% pacjentów było przewlekle dializowanych, 19% przeszło przeszczep nerki, a około 67% miało dalsze objawy aHUS, pomimo zastosowania plazmaferezy/wlewu osocza u 57% pacjentów. Dodatkowo, u niektórych pacjentów nawet 6 miesięcy po rozpoznaniu aHUS, utrzymywały się objawy pozanerkowe, w tym ze strony przewodu układu pokarmowego (24%), sercowo-naczyniowego (17%), płucnego (12%) i ośrodkowego układu nerwowego (22%).

Źródło: EMA EPAR-Variation Ultomiris 2020, Schaefer 2018, Szczepańska 2016

### 3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej

Liczbę pacjentów ze stwierdzonym aHUS leczonych ekulizumabem oraz kwalifikowanych do leczenia w latach 2018-2021 (dane NFZ zostały uzupełnione do pierwszej połowy 2020 roku) według informacji uzyskanych od eksperta oraz danych pozyskanych od NFZ przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Liczba pacjentów z aHUS włączanych do programu lekowego z ekulizumabem

Rok realizacji	Dane NFZ		[Redacted]	
	Rozpoczęcie leczenia (włączenie do programu)	Leczenie w programie**	Kwalifikacje do programu	Leczenie w programie
2018*	20	16	23 pacjentów 15 rozpoczęło leczenie w 2018, 4 w 2019, 1 w 2020	15
2019	18	30	31 pacjentów 15 rozpoczęło leczenie w 2019, 3 w 2020, 1 w 2021	35
2020	6 [12 uwzględniając symetryczny przyrost w II. połowie roku]	36	24 pacjentów 17 rozpoczęło leczenie w 2020, 2 w 2021	46
2021^	b.d.	b.d.	7 pacjentów 4 rozpoczęło leczenie	54

\* pacjenci włączani do programu lekowego od kwietnia 2018 roku

\*\* liczba pacjentów włączonych do programu lekowego do końca czerwca 2020 roku

^ ekspert podaje datę końcową aktualizacji danych na 27 maja 2021 roku

#### Liczebność

Według danych NFZ od 2018 roku do pierwszej połowy 2020 roku włączono do programu lekowego w sumie 44 pacjentów, z czego 34 (77,27%) stanowiły dzieci, rozumiane jako osoby przed ukończeniem 18-go roku życia. Zgodnie z uproszczonym szacunkiem do programu lekowego średnio rocznie włączano 13 dzieci oraz 4 pacjentów dorosłych. U 8 (18,18%) pacjentów odnotowano dyskontynuację leczenia lub nastąpił zgon, 3 (9,09%) pacjentów pediatrycznych oraz 5 (45,45%) pacjentów dorosłych. Średni czas leczenia do dyskontynuacji wyniósł 0,68 roku (przyjęto że przeciętny rok ma 365,25 dni), 1,01 roku w populacji pediatrycznej

i 0,49 roku w populacji dorosłych. W trakcie leczenia w programie jeden pacjent zmienił kategorię wiekową. U 28 (63,64%) pacjentów odnotowano modyfikacje leczenia, które nie zostały poparte zapisami programu lekowego lub Charakterystyki Produktu Leczniczego: 18 przypadków kiedy nie zastosowano dawki nasycającej zgodnej z rekomendowanym schematem stosowania leku Soliris (w programie nie precyzowano możliwości włączenia pacjentów, u których finansowanie leczenia ekulizumabem przed kwalifikacją do udziału w programie odbywało się ze środków własnych lub innych poza systemowych), 14 przypadków kiedy zastosowano interwał czasowy między podaniami niezgodny z zapisami ChPL lub zastosowano niezgodne dawkowanie produktu leczniczego (np. podanie 600 mg w fazie wymagającej 900 mg).

Dane przedstawione w opinii [REDAKTOWANE]: do programu lekowego pod nazwą leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicykowego do dnia 28.05.2021 r. wprowadzonych zostało 97 pacjentów, 23 pacjentów jest zakwalifikowanych do leczenia i nie rozpoczęło leczenia (3 – zakwalifikowanych w 2018, 11 w 2019, 4 w 2020, 4 w 2021 roku). 5 pacjentów nie zakwalifikowano do leczenia, 3 pacjentów zmarło, 2 wprowadzono do systemu i nie wysłano do oceny (1 – 2019 r., 1 – 2021 r.), 1 pacjent zgłoszony w 2018 r. – nie uzupełniono danych, nie wysłano do kwalifikacji. U 8 pacjentów – zawieszono leczenie (w tym 1 pacjent dorosły, 7 dzieci do 14 r.ż.). Łącznie od 2018 roku Ekulizumab otrzymywało 64 pacjentów, obecnie leczonych jest – 54 pacjentów.

### Charakterystyka pacjentów

Modyfikację leczenia ekulizumabem, w postaci zmodyfikowanego interwału czasowego, za który uznano interwał dłuższy lub krótszy niż przedział między 12-16 dni między podaniami dawki podtrzymującej w przypadku pacjentów >10 kg oraz 19-24 dni w przypadku pacjentów z przedziału masy ciała 5-10 kg. Przeprowadzono również analizę bazy udzielonych świadczeń w poszukiwaniu uzasadnienia dla takiej modyfikacji schematu dawkowania, u jednego pacjenta wykonano zabieg w jamie ustnej, u jednego pacjenta wykonano przeszczep nerki, dla pozostałych przypadków nie znaleziono uzasadnienia modyfikacji schematu podawania ekulizumabu. U 14 pacjentów modyfikowano dawkowanie, co należy rozumieć jako podanie wyższej lub niższej dawki podczas hospitalizacji, która nie wynikała ze zmiany przedziału masy ciała lub świadczenia towarzyszącego jakim mogłaby być plazmafereza lecznicza lub przetoczenie osocza. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 6. Dane uzyskane od NFZ – rzeczywista praktyka kliniczna leczenie aHUS w warunkach polskich**

Rok	I. pacjentów włączonych do programu lekowego		dyskontynuacja leczenia lub zgon	rozpoczęcie od dawki podtrzymującej	modyfikacja leczenia	średni wiek pacjentów włączonych do programu lekowego
	Dzieci	dorośli				
2018	14	6	4	10	8	17,45
2019	15	3	4	6	5	11,67
2020*	5	1	0	2	1	5,33
<b>Suma</b>	<b>44</b>		<b>8</b>	<b>18</b>	<b>14</b>	<b>11,48</b>

\* - dane sprawozdane do bazy NFZ do 30 czerwca 2020 roku

**Tabela 7. Dane uzyskane od NFZ – wiek pacjentów włączonych do programu**

rok	wszyscy leczeni pacjenci	min	max	populacja pediatryczna	populacja dorosłych
2018	17,45	1	66	7,21	41,33
2019	11,67	2	67	6,93	35,33
2020*	5,33	3	44	2,20	21,00
<b>średnia</b>	<b>11,48</b>	<b>1</b>	<b>67</b>	<b>5,45</b>	<b>32,56</b>

\* - dane sprawozdane do bazy NFZ do 30 czerwca 2020 roku

Na podstawie analizy schematów dawkowania w rozbiciu na kolejne wizyty pacjentów od pierwszego podania do dyskontynuacji lub ostatniego rekordu bazy na dzień sporządzania raportu, ustalono w jakim przedziale masy ciała znajdowali się leczeni pacjenci oraz czy w trakcie realizacji programu lekowego doszło do zmiany kategorii przedziału masy ciała warunkującego schemat dawkowania.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 8. Dane uzyskane od NFZ – masa ciała pacjentów leczonych ekulizumabem**

Kategoria masy ciała	Liczba pacjentów	kategoria	Liczba skorygowana	Odsetek pacjentów	Odsetek pacjentów w populacji pediatrycznej	Odsetek pacjentów w populacji dorosłych
5-10 kg	3	5-10 kg	3,5	7,95%	10,3%	-
5-10 kg → 10-20 kg	1					
10-20 kg	11	10-20 kg	12,5	28,41%	36,8%	-
10-20 kg → 20-30 kg	2					
20-30 kg	4	20-30 kg	5,5	12,50%	16,2%	-
20-30 kg → 30-40 kg	1					
30-40 kg	6	30-40 kg	7	15,91%	20,6%	
30-40 kg → >40	1					
>40 kg	15	>40 kg	15,5	35,23%	16,2%	100%

Dla pacjentów leczonych w programie lekowym sprawdzono również w ramach jakiej procedury mieli sprawozdawane podawanie ekulizumabu, w celu sprawdzenia rozpowszechnienia możliwości prowadzenia pacjentów z aHUS w warunkach ambulatoryjnych.

**Tabela 9. Dane uzyskane od NFZ – podawanie ekulizumabu**

rok	hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu
2018	34	9	157	5
2019	50	27	411	11
2020*	7	12	304	6

\* - dane sprawozdane do bazy NFZ do 30 czerwca 2020 roku

Głównym świadczeniem sprawozdawanym przy rozliczeniach podawania ekulizumabu pacjentom była ich hospitalizacja w trybie jednodniowym, wizyty ambulatoryjne nie były częstą praktyką.

W ramach określenia populacji z rozpoznaniem aHUS przeprowadzono również analizę bazy świadczeń pod kątem określenia liczby pacjentów z rozpoznaniem zgodnym z klasyfikacją ICD-10 D59.3 oraz najczęściej rozliczanych świadczeń w tej grupie pacjentów w latach 2015-2020.

**Tabela 10. Dane uzyskane od NFZ – wielkość wzrostu populacji z aHUS**

Rok	Liczba unikalnych numerów PESEL
2015	35
2016	37
2017	52
2018	72
2019	67
2020*	20
<b>Suma końcowa</b>	<b>283</b>

\* - dane sprawozdane do bazy NFZ do 30 czerwca 2020 roku

Zauważalny jest trend wzrostowy populacji z aHUS w latach 2015-2018, w roku 2019 odnotowano zmniejszenie przyrostu pacjentów z aHUS korzystających ze świadczeń, z uwagi na ograniczone dane za 2020 rok, wnioskowanie na podstawie tego wiersza jest ograniczone. Łącznie zidentyfikowano 283 pacjentów, u których zdiagnozowano aHUS oraz co najmniej raz korzystali ze świadczeń finansowanych ze środków publicznych.

**Tabela 11. Dane uzyskane od NFZ – liczba zrefundowanych świadczeń**

Nazwa produktu jednostkowego	Liczba rozliczonych świadczeń jednostkowych					
	2015	2016	2017	2018	2019	2020*
leczenie nerkozastępcze	13	13	18	18	52	11
hemodializa – w trybie ambulatoryjnym	-	-	43	58	4	-
hemodializa – w trybie ambulatoryjnym z dostępem do oddziału nefrologii lub o profilu nefrologicznym	-	-	-	114	205	129
intensywna hemodializa	31	57	115	110	135	7
hemodializa – ogółem	31	57	158	282	344	136
plazmafereza lecznicza	154	75	98	121	69	12
przeszczepienie nerki	-	-	-	-	2	2
przetoczenie osocza świeżo mrożonego	-	-	-	304	155	16

\* - dane sprawozdane do bazy NFZ do 30 czerwca 2020 roku

Hemodializa, plazmafereza oraz przetaczanie osocza świeżo mrożonego były najczęściej rozliczanymi świadczeniami u pacjentów z zespołem hemolityczno-mocznicowym. Zauważalny jest wzrostowy trend rozpowszechnienia leczenia nerkozastępczego oraz hemodializy u pacjentów. Podstawowe opcje terapeutyczne takie jak plazmafereza i przetaczanie osocza świeżo mrożonego były wykonywane u znacznej części pacjentów – 169 pacjentów z 283 (59,7%).



**Tabela 12. Zestawienie opinii ekspertów dotyczących danych epidemiologicznych dla aHUS**

aHUS	dr Dariusz Woszczyk Konsultant wojewódzki w dziedzinie hematologii
Obecna liczba chorych w Polsce	Szacunkowo 35 pacjentów/ rok
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	częstość podawana w piśmiennictwie 0,1-1,5/ mln/ rok
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	50% [szacunki własne]
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Epidemiology of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Systematic Literature Review. Yan K, Desai K, Gullapalli L, Druyts E, Balijepalli C Clin Epidemiol. 2020; 12:295-305.

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Nefrologiczne (PTN): <https://ptnefro.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT): <http://www.pthit.pl/>
- Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK): [https://ptok.pl/strona\\_glowna](https://ptok.pl/strona_glowna)
- Polskie Towarzystwo Nefrologii Dziecięcej (PTNFD): <http://ptnfd.org/>;
- European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT): <https://www.ebmt.org/>;
- European Hematology Association (EHA): <https://ehaweb.org/>;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) <https://www.esmo.org/>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE): <https://www.nice.org.uk/>;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) <https://www.nccn.org/>
- British Society for Haematology (BSH) <https://b-s-h.org.uk/>
- International Society of Hematology (ISH): <https://www.ishworld.org/>;
- International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH): <https://www.isth.org/>;
- International Society of Nephrology (ISN): <https://www.theisn.org/>.
- American Society of Hematology (ASH): <https://ashpublications.org/>
- Guidelines Central (GC): [http://www.guidelinecentral.com/](http://www.guidelinecentral.com;)
- National Health and Medical Research Council (NHMRC): [https://www.nhmrc.gov.au/](https://www.nhmrc.gov.au;)
- National Guideline Clearinghouse (NGC): <https://www.guideline.gov/>;
- UpToDate: <https://www.uptodate.com/contents/search>

Wyszukiwanie przeprowadzono 10.06.2021 r. W wyniku przeszukiwania ww. medycznych baz danych i stron internetowych dotyczących aktualnych wytycznych praktyki klinicznej odnaleziono łącznie 4 dokumenty stanowiących rekomendacje krajowych, międzynarodowych i zagranicznych towarzystw naukowych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej. Wykorzystano słowa kluczowe: ultomiris, ravulizumab, atypical hemolytic uremic syndrome, aHUS, guidelines, consensus, recommendations.

**Tabela 13. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
<p><b>KDIGO 2017</b> Konflikt interesów: finansowanie przez firmę Alexion</p>	<p><u>Strategie leczenia aHUS</u></p> <p>Wszyscy pacjenci z klinicznym rozpoznaniem pierwotnego aHUS kwalifikują się do leczenia inhibitorem dopełniacza.</p> <p>W przypadku klinicznego rozpoznania aHUS z wysokim mianem autoprzeciwciał FH (przyjęta wartość nieprawidłowego miana zależy od laboratorium badawczego) w pierwszej linii należy rozpocząć terapię osoczem lub ekulizumabem. Decyzja o zastosowaniu terapii osoczem lub ekulizumabem będzie oparta m.in. na wieku pacjenta i dostępności terapii.</p> <p>W kolejnej linii leczenia należy rozważyć jednoczesne rozpoczęcie terapii cytostatycznej (cyklofosfamid, rytuksymab lub mykofenolan mofetylu) z okresowym monitorowaniem poziomu autoprzeciwciał FH.</p> <p>Terapię należy przerwać, gdy miano przeciwciał utrzyma się poniżej wartości referencyjnej przez co najmniej 6 miesięcy.</p> <p>Nie zaleca się przerywania terapii inhibitorami układu dopełniacza w czasie choroby współwystępującej, w okresie wysokiego ryzyka nawrotu aHUS, chyba że podejrzewa się lub udokumentowano zakażenie bakteriami otoczkowymi (<i>N. meningitidis</i>).</p> <p>Jeśli terapia ekulizumabem jest niedostępna, sugeruje się zastosowanie wlewów osocza/plazmaferezy.</p> <p>Wymianę osocza należy rozważyć także w przypadku aHUS z pozytywnym wynikiem anty-FH oraz w leczeniu chorych w stanie krytycznym z ciężkim TMA (np. śpiączka lub drgawki) i przy dużym prawdopodobieństwie wystąpienia TTP, dopóki nie uzyska się dowodu na resztkową aktywność ADAMTS-13 nieprzekraczającą 10%.</p> <p>Stosowanie wymiany osocza, gdy ekulizumab jest dostępny, może wiązać się z pewną poprawą, ale istnieje ryzyko, że opóźnienie rozpoczęcia leczenia ekulizumabem może prowadzić do słabszych wyników terapeutycznych.</p> <p>Czas trwania terapii nie został określony, jak dotąd nie ma również dowodów na poparcie stosowania terapii przez całe życie u wszystkich chorych z aHUS. Przerwanie terapii osoczem lub inhibicji układu dopełniacza jest możliwe przynajmniej u niektórych chorych z aHUS.</p> <p><u>Przeszczepy</u></p> <p>Przeszczepienie nerki należy opóźnić o co najmniej 6 miesięcy od momentu rozpoczęcia dializ ze względu na fakt, że powrót funkcjonowania nerek może nastąpić w ciągu kilku miesięcy po rozpoczęciu leczenia ekulizumabem.</p> <p>Warunkiem koniecznym jest ustąpienie hematologicznych cech TMA i objawów pozanerkowych.</p> <p>Decyzję o zastosowaniu terapii inhibitorami dopełniacza podczas przeszczepienia należy podejmować na podstawie oceny ryzyka nawrotu.</p> <p>Przeszczepienie nerki od żyjącego dawcy niesie ze sobą ryzyko nawrotu u biorcy i ryzyko choroby de novo u dawcy, jeśli dawca ma wariant genetyczny z grupy ryzyka.</p> <p>Należy wykluczyć potencjalnych dawców z objawami nieprawidłowej aktywności alternatywnego szlaku aktywacji układu dopełniacza. Jeśli potencjalny, żyjący dawca nie jest nosicielem patogenego wariantu w genach układu dopełniacza i nie ma dowodów na nieprawidłową aktywację dopełniacza, transplantacja jest możliwa.</p> <p>Przeszczep wątroby pozostaje opcją u chorych z nieprawidłowościami związanymi z białkami dopełniacza pochodzenia wątrobowego, u biorców przeszczepu nerki z niekontrolowaną aktywnością choroby pomimo leczenia ekulizumabem.</p> <p><u>Profilaktyka przeciwko zakażeniom meningokokowym</u></p> <p>Ekulizumab zwiększa ryzyko zakażenia meningokokami, w związku z tym chorzy powinni otrzymać szczepienie przeciwko meningokokom, w tym typowi B. Szczepienie nie powinno opóźniać rozpoczęcia leczenia ekulizumabem.</p> <p>Profilaktyka antybiotykowa jest zalecana przez pierwsze 2 tygodnie leczenia ekulizumabem.</p> <p>Nie wiadomo, czy szczepienia przeciw meningokokom działają ochronnie w przypadku terapii opartej na inhibicji dopełniacza, w związku z tym zaleca się kontynuowanie profilaktyki antybiotykowej również przez cały czas trwania leczenia i od 2 do 3 miesięcy po jego zakończeniu.</p> <p><i>Sila rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i></p>



Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
<p><b>GRPTN 2019</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Stompór, Szczepańska, Żurowska, Nowicki - honoraria za wykłady, udział w kongresie finansowane przez Alexion</p>	<p><u>Leczenie wspomagające aHUS</u></p> <p>W obecnej praktyce klinicznej terapeutyczna wymiana osocza pozostaje leczeniem wstępnym u prawie wszystkich dorosłych chorych z HUS poza postacią uwarunkowaną obecnością toksyn bakteryjnych (np. Shiga-toksyny). Wlewy świeżo mrożonego osocza i zabiegi plazmaferezy powinny być rozpoczęte niezwłocznie po rozpoznaniu.</p> <p>Amerykańska Agencja Aferezy (edycja 7.) nie zaleca zastosowania plazmaferezy w leczeniu mikroangiopatii zakrzepowych uwarunkowanych defektami układu dopełniacza, natomiast zaleca ją jako leczenie pierwszej linii w przypadku występowania przeciwciał skierowanych przeciwko czynnikowi H układu dopełniacza.</p> <p>Wymiana osocza (plazmafereza) wydaje się być skuteczniejsza niż podawanie jedynie osocza świeżo mrożonego, jednakże brak jest badań porównujących bezpośrednio te dwie metody.</p> <p>Podczas dożylnych wlewów dużych ilości osocza należy zachować ostrożność u chorych z niewydolnością serca i upośledzoną czynnością wydalniczą nerek (u tych chorych może dojść do znacznego przeciążenia układu krążenia i w konsekwencji obrzęku płuc).</p> <p>Nie ustalono dokładnego schematu prowadzenia plazmaferezy w leczeniu aHUS, jednakże najważniejsze wydaje się jak najwcześniejsze rozpoczęcie zabiegów, przeprowadzenie całej ich serii, codziennie lub co drugi dzień zależnie od odpowiedzi chorego. Seria zabiegów obejmuje co najmniej 5 sesji plazmaferez wykonywanych codziennie, natomiast po uzyskaniu zwiększenia liczby płytek <math>&gt;100\ 000/\text{mm}^3</math> oraz zmniejszeniu liczby schistocytów w rozmazie krwi do <math>&lt;2\%</math> możliwe jest prowadzenie zabiegów plazmaferezy ze zmniejszoną częstością (co drugi dzień lub 1-2 razy w tygodniu). Leczenie to powinno być prowadzone do czasu rozpoczęcia leczenia celowanego lub remisji choroby. W czasie każdego zabiegu zaleca się wymianę 1,5 objętości osocza (60 ml/kg masy ciała). Prowadzenie zabiegu związane jest z występowaniem częstych powikłań, zwłaszcza krwotocznych.</p> <p>Terapia wspomagająca jest postępowaniem wielokierunkowym, prowadzonym indywidualnie, zależnym od przebiegu choroby i jej powikłań u danego chorego. Obejmuje ona w pierwszej kolejności kontrolę i wyrównywanie zaburzeń wodnych i elektrolitowych typowych dla ostrego uszkodzenia nerek, kontrolę ciśnienia tętniczego i podawanie leków przeciwnadciśnieniowych, zapobieganie i leczenie napadów drgawkowych w przypadkach gdy choroba zajmuje ośrodkowy układ nerwowy oraz dializoterapię w razie wystąpienia ciężkiej niewydolności nerek. W przypadku znacznej niedokrwistości zagrażającej życiu konieczne jest przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych (ograniczone do przypadków aktywnego krwawienia lub konieczności przeprowadzenia doraźnych zabiegów chirurgicznych).</p> <p><u>Leczenie inh bitorem dopełniacza</u></p> <p>Ekulizumab stanowi obecnie jedyne dostępne, celowane leczenie aHUS. Poza niezwykle rzadko występującymi postaciami aHUS spowodowanymi defektami enzymatycznymi np. brakiem DGKE, inne przypadki aHUS odpowiadają na leczenie ekulizumabem.</p> <p>Na podstawie wyników badań stwierdzono, że stosowanie ekulizumabu prowadziło do poprawy czynności wydalniczej nerek (u części chorych można było zaprzestać dializoterapii) oraz wystąpienia remisji hematologicznej choroby.</p> <p>Krytycznym czynnikiem wpływającym na powrót czynności nerek lub unieszkodliwienie rozwoju schyłkowej niewydolności nerek jest czas od rozpoczęcia podawania ekulizumabu: rozpoczęcie leczenia po 7. dniu od wystąpienia objawów choroby związane było z większym ryzykiem trwałej utraty czynności nerek.</p> <p>U młodszych chorych z większą aktywnością dehydrogenazy mleczanowej i mniejszym stężeniem hemoglobiny wykazano lepsze rokowanie. Część ekspertów proponuje, żeby leczenie ekulizumabem było stosowane jako terapia pierwszej linii bez uprzedniego zastosowania plazmaferezy i wlewów osocza.</p> <p><u>Profilaktyka przeciwko meningokokom</u></p> <p>Leczenie ekulizumabem upośledza czynność układu dopełniacza, który stanowi mechanizm obronny przed zakażeniami bakteryjnymi, dlatego chorzy go przyjmujący powinni zostać zaszczepieni przeciwko meningokokom oraz należy u nich wprowadzić również długoterminową ochronę przed zakażeniami.</p> <p><u>Profilaktyka nawrotu aHUS po przeszczepieniu, ze względu na poziom ryzyka</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wysokie ryzyko nawrotu, 50-100% (udokumentowany wczesny nawrót choroby, patogenne mutacje układu dopełniacza): profilaktyka ekulizumabem od pierwszego dnia przeszczepienia;</li> <li>umiarkowane ryzyko nawrotu (brak stwierdzonych mutacji, izolowana mutacja CFI, mutacja genu dopełniacza o nieznanym znaczeniu, utrzymujące się niskie miano anty-FH): profilaktycznie ekulizumab lub wymiana osocza (w zależności od polityki ośrodka);</li> <li>niskie ryzyko nawrotu, <math>&lt;10\%</math> (izolowana mutacja MCP, utrzymujący się negatywny wynik anty-FH): brak profilaktyki.</li> </ul> <p><u>aHUS u dzieci</u></p> <p>Do niedawna jedynym leczeniem aHUS było stosowanie terapeutycznych wymian osocza lub plazmaferez.</p> <p>Zastosowanie ekulizumabu w leczeniu aHUS u dzieci zazwyczaj nie prowadzi do kolejnych nawrotów, zahamowaniu ulega również aktywność choroby w obrębie nerek i innych narządów. Badania kliniczne wykazały, że u dzieci dochodzi do znaczniejszej poprawy wartości GFR przy wczesnym zastosowaniu ekulizumabu w porównaniu do pacjentów dorosłych.</p>

Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
	<p>Ekulizumab umożliwia również bezpieczne przeszczepienie nerki u dzieci, u których doszło do ich schyłkowego uszkodzenia w wyniku aHUS. Dawkowanie ekulizumabu u dzieci zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego zależy od masy ciała i obejmuje fazę leczenia początkowego, a następnie fazę leczenia podtrzymującego. U dzieci o masie ciała powyżej 40 kg dawkowanie jest takie samo jak u osób dorosłych. Lek stosowany jest raz na 2 tygodnie; jedynie u najmniejszych dzieci (o masie ciała 5-10 kg) lek podawany jest raz na 3 tygodnie. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi leczenie powinno być długoterminowe, do końca życia.</p> <p>Ze względu na mechanizm działania ekulizumab powoduje zwiększenie wrażliwości na zakażenia szczepami bakterii otoczkowych m.in. <i>Neisseria meningitidis</i> i wystąpienia posocznicy meningokokowej. Przed rozpoczęciem leczenia dzieci powinny być zaszczepione przeciw meningokokom o serotypach A, C, Y, W 135 i B. U dzieci szczepionych, dodatkowo zalecana jest profilaktyka antybiotykowa. Niezbędne są również szczepienia przeciwko pneumokokom i <i>Haemophilus influenzae</i>, które realizowane są w ramach Programu Szczepień Ochronnych w Polsce. Rodzice muszą być przeszkoleni i umieć rozpoznać wczesne objawy infekcji meningokokowej.</p> <p><u>Leczenie nawrotu aHUS po przeszczepieniu nerki</u></p> <p>Nawrót aHUS po przeszczepieniu leczony jest z zastosowaniem ekulizumabu, a w przypadku niedostępności leku terapia rozpoczynana jest od zabiegów plazmaferezy. Natomiast postępowanie profilaktyczne zależy od ryzyka nawrotu aHUS.</p> <p>W przypadku występowania u chorych patogennych mutacji stosuje się ekulizumab. Nie określono czasu trwania leczenia ekulizumabem po przeszczepieniu. Sugeruje się natomiast stosowanie minimalnej skutecznej dawki blokującej układ dopełniacza poprzez redukcję podawanych dawek lub wydłużenie odstępów pomiędzy nimi. Zaleca się utrzymanie poziomu CH50 &lt;10%, AH50 &lt;10%, poziomowi ekulizumabu &gt;100 µg/ml.</p> <p>Odstawienie ekulizumabu można rozważyć po co najmniej 6-12 miesiącach leczenia i co najmniej 3 miesiącach normalizacji lub stabilizacji czynności nerek (chorzy, którzy stracili poprzedni przeszczep z powodu nawrotu aHUS nie są dobrymi kandydatami do odstawienia leku).</p> <p>U dializowanych chorych otrzymujących ekulizumab wskazane jest kontynuowanie leczenia przez 4-6 miesięcy (pomocna jest ocena stopnia zmian nieodwracalnych).</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i></p>
<p><b>UpToDate 2021</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak</p>	<p><b>Complement-mediated hemolytic uremic syndrome in children [HUS związany z układem dopełniacza u dzieci]</b></p> <p>Wstępne postępowanie w HUS związanego z układem dopełniacza obejmuje działania wspomagające i jest podobne do podejścia stosowanego w HUS związanym z toksyną Shiga, do standardu zaliczono:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• koncentraty krwinek czerwonych (RBC), gdy poziom Hgb &lt;6 g/dl lub HCT &lt;18%, aby uniknąć zaburzeń sercowo-naczyniowych i płucnych;</li> <li>• transfuzja koncentratu płytek krwi u pacjentów, u których występuje istotne kliniczne krwawienie lub gdy wymagany jest zabieg inwazyjny;</li> <li>• odpowiednie postępowanie w celu utrzymania właściwej objętości wewnątrznaczyniowej i skorygowania/un knięcia zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej;</li> <li>• odstawienie leków nefrotoksycznych lub mających związek z etiologią HUS;</li> <li>• dializy u pacjentów z mocznicą, azotemią (azot mocznikowy we krwi &gt;80 mg/dl [29 mmol/l]), ciężkimi przeciążeniami płynami lub zaburzeniami elektrolitowymi opornymi na leczenie;</li> <li>• zapewnienie odpowiedniego wsparcia żywieniowego;</li> </ul> <p>Pacjenci z rozpoznaniem ciężkiego HUS z udziałem dopełniacza powinni mieć dostępne opcje terapeutyczne takie jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wymiana lub infuzja osocza;</li> <li>• ekulizumab;</li> <li>• przeszczep nerki lub skojarzony przeszczep nerki i wątroby.</li> </ul> <p>Wykazano, że rawulizumab, jest skuteczny w leczeniu HUS u dorosłych oraz w nielicznych seriach opisów przypadków pediatrycznych. Rawulizumab jest dostępny wyłącznie w ramach specjalnego ograniczonego programu oceny i kontroli ryzyka (REMS) w Stanach Zjednoczonych.</p> <p><b>ZALECENIA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ekulizumab u pacjentów z HUS, u których występuje ryzyko zgonu lub ESRD (np. pacjenci z mutacjami CFH) (stopień <b>1B</b>). Jednak terapia jest droga i może nie być dostępna dla pacjentów. W przypadku niedostępności → terapia osoczem (plazmaferezy) (stopień <b>2B</b>);</li> <li>• pacjenci z ESRD – przeszczep nerki od dawcy niespokrewnionego (stopień <b>2B</b>). Nie zaleca się przeszczepu od dawcy żywego, chyba że przeprowadzono testy genetyczne w celu upewnienia się, że ta sama mutacja nie występuje u potencjalnego dawcy;</li> <li>• profilaktyczne podawanie ekulizumabu w celu zapobiegania nawrotom choroby po alloprzeszczepie u biorców nerki, u których występuje ryzyko (stopień <b>1B</b>). Pacjenci ze zidentyfikowaną mutacją w CFH, CFI, C3 lub CFB, z wysokim mianem przeciwciał przeciwko CFH lub z wcześniejszym epizodem nawrotu. W przypadku niedostępności → terapia osoczem (plazmaferezy) (stopień <b>2B</b>);</li> <li>• połączony przeszczep wątroby i nerek zapewni ostateczne wyleczenie HUS z udziałem dopełniacza z mutacjami CFH, CFI, CFB i C3. Zabieg niesie ze sobą znaczne ryzyko zgonu w okresie pooperacyjnym. Powinien być</li> </ul>

Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
	<p>wykonywany wyłącznie w ośrodkach pediatrycznych posiadających doświadczenie w przeszczepianiu narządów oraz po rozważeniu ryzyka i korzyści dla indywidualnego pacjenta</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</i></p> <p><i>Siła rekomendacji</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Silne zalecenie:</i> <i>korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko i obciążenia (lub odwrotnie) dla większości, jeśli nie wszystkich pacjentów</i></li> <li>2. <i>Słaba rekomendacja:</i> <i>korzyści i ryzyko ściśle wyważone i/lub niepewne</i></li> </ol> <p><i>Poziom dowodów naukowych</i></p> <p><b>A. Dowody wysokiej jakości:</b> <i>spójne wyniki skuteczności klinicznej pochodzące z badań zaprojektowanych jako próby randomizowane lub przełomowe dowody pochodzące z badań o innym charakterze</i></p> <p><b>B. Dowody średniej jakości:</b> <i>wyniki dowodzące skuteczności klinicznej, pochodzące z badań randomizowanych ze stwierdzonymi istotnymi ograniczeniami lub bardzo mocne dowody pochodzące z badań o innym charakterze (badania jednoramienne, obserwacyjne)</i></p> <p><b>C. Dowody niskiej jakości:</b> <i>dowody z badań obserwacyjnych, niesystematycznych obserwacji klinicznych lub z badań randomizowanych z poważnymi wadami jakości i wiarygodności</i></p>
<p><b>ESID 2020</b> <u>Konflikt interesów:</u> prof. Kirschfink działał jako konsultant i prelegent firmy Alexion</p>	<p><b>Management and Treatment of Complement Deficiencies</b> <b>[Postępowanie w niedoborach układu dopełniacza]</b></p> <p>Zalecane są takie same szczepienia jak u osób zdrowych, ze szczególnym uwzględnieniem szczepionek skoniugowanych przeciwko pneumokokom, <i>Haemophilus influenzae</i> i <i>Neisseria meningitidis</i>. Monitorowanie odpowiedzi na szczepionki tam, gdzie to możliwe i podawanie dawek przypominających w zależności od trwałości ochronnych poziomów przeciwciał.</p> <p>Stosowanie profilaktyki antybiotykowej w niedoborach dopełniacza ma na celu ochronę przed zakażeniem przez organizmy otoczkowane i jest zarezerwowane dla pacjentów z nawracającymi zakażeniami pomimo odpowiedniego szczepienia. Decyzję o zastosowaniu profilaktyki antybiotykowej (np. opartej na penicylinie lub makrolidach) w porównaniu z antybiotykami stosowanymi doraźnie należy podejmować indywidualnie na podstawie stratyfikacji ryzyka.</p> <p>Ekulizumab jest skuteczny w leczeniu PNH i aHUS, zapobiegając progresji do schyłkowej niewydolności nerek. Potencjalnym poważnym skutkiem ubocznym są nawracające zakażenia meningokokowe, dlatego pacjenci muszą otrzymać szczepionki przed rozpoczęciem leczenia i mieć dostęp do profilaktyki antybiotykowej. Koszt terapii szacowany jest na 600 000 USD (około 529 000 EUR) rocznie, ale należy go brać pod uwagę w stosunku do kosztów poniesionych u tych pacjentów, w tym wymiany osocza, hospitalizacji, leczenia schyłkowej niewydolności nerek i obniżonej jakości życia.</p> <p>Niedawno rawulizumab, czyli inne humanizowane przeciwciało monoklonalne anty-C5, został zatwierdzony przez amerykańską FDA do leczenia PNH i jest obecnie przedmiotem przeglądu regulacyjnego zarówno w Unii Europejskiej, jak i Japonii. Trwa opracowywanie wyników fazy III dożylnego rawulizumabu w leczeniu aHUS.</p>

ADAMTS-13 – czynnik von Willebranda tnący proteazy (ang. a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motifs 13), AH50 – aktywność drogi alternatywnej, aHUS – atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy, anty-FH – przeciwciała przeciwko czynnikowi H, CFI – aktywność drogi alternatywnej, CH50 – całkowita aktywność dopełniacza, DGKE – kinaza ε diacylglicerolu, GFR – przesączanie kłębuszkowe, KDIGO - Kidney Disease Improving Global Outcomes, MCP – błonowe białko dopełniacza (ang. membrane cofactor protein), TMA – mikroangiopatia zakrzepowa (ang. thrombotic microangiopathy ostra białaczka szpikowa (ang. acute lymphoblastic leukemia)

W wymienionych wytycznych klinicznych wyróżnia się leczenie wspomagające w aHUS, które obejmuje m.in.: wlewy świeżo mrożonego osocza, zabiegi plazmaferazy, przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych, transfuzja płytek krwi, dializy, odpowiednie postępowanie w celu utrzymania właściwej objętości wewnątrznaczyniowej i skorygowania/uniknięcia zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej, odstawienie leków nefrotoksycznych.

W polskich wytycznych GRPTN 2019 podkreśla się, że w obecnej praktyce klinicznej wymiana osocza pozostaje leczeniem wstępnym u prawie wszystkich dorosłych chorych z HUS poza postacią STEC-HUS.

W przypadku defektów układu dopełniacza, wszystkie wymienione wytyczne kliniczne zgodnie zalecają stosowanie ekulizumabu u pacjentów z aHUS, który wpływa korzystnie na czynność wydalniczą nerek (zaprzestanie dializoterapii, zapobieganie progresji do schyłkowej niewydolności nerek) oraz wystąpienie remisji hematologicznej choroby. Ekulizumab rekomendowany jest również profilaktycznie w przypadku wysokiego i umiarkowanego ryzyka nawrotu aHUS po przeszczepieniu nerki. Wytyczne KDIGO 2017 zalecają także w kolejnej linii leczenia aHUS rozważenie jednoczesnego rozpoczęcia terapii cytostatycznej (cyklofosfamid, rytuksymab lub mykofenolan mofetylu) z okresowym monitorowaniem poziomu autoprzeciwciał FH.

Wnioskowana technologia wymieniona jest w dwóch wytycznych UpToDate 2021 oraz ESID 2020. W wytycznych wskazano, że rawulizumab, jest skuteczny w leczeniu HUS u dorosłych oraz w nielicznych seriach opisów przypadków pediatrycznych. Dodatkowo, wspomniano, iż rawulizumab jest dostępny wyłącznie w ramach specjalnego ograniczonego programu oceny i kontroli ryzyka (REMS) w Stanach Zjednoczonych, a także jest przedmiotem przeglądu regulacyjnego zarówno w Unii Europejskiej, jak i Japonii.

Leczenie ekulizumabem upośledza czynność układu dopełniacza, który stanowi mechanizm obronny przed zakażeniami bakteryjnymi, dlatego chorzy go przyjmujący powinni zostać zaszczepieni przeciwko meningokokom oraz należy u nich wprowadzić również antybiotykoterapię w celu ochrony przed zakażeniami.

Wytyczne UpToDate 2021 wskazują jako jedyną opcję terapeutyczną prowadzącą do wyleczenia, połączone przeszczep wątroby i nerek

Analizując powyższe rekomendacje dotyczące leczenia aHUS, należy mieć na uwadze, że większość zidentyfikowanych wytycznych została opracowana przez rozszerzeniem wskazania dla leku Ultomiris obejmującego leczenie pacjentów z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 12 ekspertów klinicznych. Otrzymano 3 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 14. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych**

<b>Ekspert</b>	<b>dr Dariusz Woszczyk Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii</b>	<b>[REDACTED]</b>	<b>[REDACTED]</b>
<b>leki możliwe do zastosowania</b>	eculizumab rawulizumab	możliwe do zastosowania: p-ciała anty C5 – ekulizumab oraz rawulizumab	-
<b>leki rekomendowane przez wytyczne kliniczne</b>	eculizumab rawulizumab	p-ciała anty C5 ekulizumab	-
<b>leki stosowane aktualnie w Polsce</b>	eculizumab program lekowy B.95	p-ciała anty C5 ekulizumab	-
<b>technologie opcjonalne</b>	Procedura wymiany osocza plazmafereza + substytucja osoczem świeżo mrożonym [FFP]	-	Procedura wymiany osocza plazmafereza + substytucja osoczem świeżo mrożonym [FFP]
<b>odsetek pacjentów stosujących aktualnie stosowane technologie medyczne</b>	Brak danych	-	Brak danych
<b>odsetek pacjentów stosujących technologie medyczne w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii</b>	FFP: Wszyscy dorośli pacjenci do czasu postawienia rozpoznania aHUS oraz uzyskania efektu po podaniu rawulizumabu	-	Wszyscy dorośli pacjenci do czasu postawienia rozpoznania aHUS oraz uzyskania efektu po podaniu rawulizumabu
<b>technologia najtańsza</b>	FFP	-	FFP
<b>technologia najskuteczniejsza</b>	-	-	-

<b>Ekspert</b>	<b>dr Dariusz Woszczyk Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii</b>		
<b>Uzasadnienie</b>	Do czasu uzyskania zgody Zespołu Koordynacyjnego oraz osiągnięcia efektu terapeutycznego rawulizumabu plazmafereza pozostaje nadal konieczna	-	Do czasu uzyskania zgody Zespołu Koordynacyjnego oraz osiągnięcia efektu terapeutycznego rawulizumabu plazmafereza pozostaje nadal konieczna
<b>problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia</b>	Podawanie eculizumabu co 2 tygodnie	Obecnie dostępne jest leczenie ekulizumabem, który jest preparatem krótko działającym, wymagającym przyjazdu pacjenta (w przypadku dziecka również opiekunów) raz na 2 tygodnie na infuzję dożylną podczas jednodniowej hospitalizacji. Jest to związane z kosztami dla chorych (przejazd, utrata dnia pracy, utrata szkoły dla dziecka) utrudnieniem jakości życia oraz dla szpitali zaangażowaniem personelu lekarskiego i pielęgniarskiego na pół dnia co dwa tygodnie dla każdego pacjenta (koszty pracy)  Eculizumab jest znakomitym preparatem do stosowania w okresie ostrym choroby (daje lepsze możliwości kontroli skuteczności leczenia) kiedy podawany jest często; jest uciążliwy do podawania w okresie stabilnym choroby	Podawanie eculizumabu co 2 tygodnie

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21.04.2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. 2021 poz. 32), obecnie terapiami finansowanymi ze środków publicznych w Polsce w docelowej populacji pacjentów są:

- w ramach programu lekowego B.95 („leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicykowego (aHUS) ICD-10 D 59.3”) produkt leczniczy Soliris.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 15. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak	Kod GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>Leki dostępne w ramach programu lekowego B.95</b>							
<b><i>Eculizumabum</i></b>							
<b>Soliris</b> koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol. 30 ml	05909990643776	18 361,08	19 279,13	19 279,13	bezpłatny	0

Ponadto pacjenci z rozpoznaniem D59.3 mieli refundowane świadczenia przedstawione w rozdziale 3.3. stanowiące obecnie funkcjonującą praktykę kliniczną leczenia aHUS w Polsce.



### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla produktu leczniczego Ultomiris we wnioskowanym wskazaniu wskazał lek Soliris (ekulizumab). W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

Tabela 16. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Ekulizumab	<p>W wytycznych zagranicznych organizacji oraz polskich zaleceniach terapeutycznych rekomenduje się leczenie chorych na atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy głównie za pomocą ekulizumabu i terapii plazmą. Ekulizumab jest obecnie jedyną dostępną celowaną terapią w leczeniu aHUS. W Polsce leczenie ekulizumabem dostępne jest dla chorych na aHUS w ramach programu lekowego „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno- mocznicowego (ICD-10 D59.3)”.</p> <p>Jako opcję terapeutyczną stosowaną przed pojawieniem się ekulizumabu wytyczne ESID/ERN RITA 2020, Azoulay 2017, KDIGO 2017 oraz GRPTN 2019 wskazują przeszczepienie nerki lub równoczesne przeszczepienie nerki i wątroby. Równocześnie zaznaczono, że opcja ta była rzadko rozważana jako opcja leczenia ze względu na ogólne ryzyko nawrotu po przeszczepieniu wynoszące 50%, z wysokim ryzykiem odrzucenia przeszczepionego organu (do 100%) u osób z nawrotem choroby.</p>	<p>Prawidłowy wybór ekulizumabu, jednak rawulizumab powinien być porównany również z plazmaferezami i podawaniem świeżo mrożonego osocza</p>

Na podstawie wytycznych klinicznych, opinii ekspertów, do których zwróciła się Agencja oraz danych NFZ uzyskanych w toku postępowania, Analitycy zauważają, iż leczenie polegające na wymianie osocza (plazmafereza) i substytucji osoczem świeżo mrożonym wchodzi w skład aktualnej praktyki klinicznej i może być opcją terapeutyczną szczególnie u pacjentów wcześniej nieleczonych ekulizumabem. Dodatkowo, należy zwrócić uwagę, że decyzja refundacyjna dla leku Soliris w aHUS wygasa z końcem br., w leczeniu PNH dla leku Soliris nie wydano przedłużenia decyzji refundacyjnej<sup>6</sup>, zatem może dojść do sytuacji, w której zamiast leku Ultomiris będą stosowane plazmaferezy oraz wlewy świeżo mrożonego osocza.

<sup>6</sup> Komunikat Ministra Zdrowia w sprawie refundacji produktu leczniczego Soliris w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) z dnia 23.04.2021 r.

<https://www.gov.pl/web/zdrowie/komunikat-ministra-zdrowia-w-sprawie-refundacji-produktu-leczniczego-soliris-w-leczeniu-nocnej-napadowej-hemoglobinurii-pnh>

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 17. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	Chorzy na atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy o masie ciała wynoszącej co najmniej 10 kg, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami układu dopełniacza lub u których stosowano ekulizumab przez co najmniej 3 miesiące i wykazano odpowiedź na ekulizumab	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. dzieci o masie ciała >10 kg	Populacja zgodna z wnioskiem refundacyjnym
<b>Interwencja</b>	Rawulizumab w dawkowaniu zgodnym z ChPL	Niezgodna z kryteriami włączenia	Interwencja zgodna z wnioskiem refundacyjnym
<b>Komparatory</b>	Ekulizumab w dawkowaniu zgodnym z ChPL W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparator włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie Brak w badaniach jednoramiennych włączonych do AKL	Inny niż wymieniony	Komparatory zdefiniowane poprawnie
<b>Punkty końcowe</b>	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: poziom kreatyniny u chorych niedializowanych, LDH, liczba płytek krwi, eGFR, odpowiedź cTMA, FACIT-F	Niezgodne z założonymi	Wybrane punkty końcowe odpowiadają celom terapii w rozpatrywanej populacji pacjentów
<b>Typ badań</b>	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy) Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa) oraz badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji) Włączono wyłącznie badania, w których uczestniczyło więcej niż 10 chorych/grupę Publikacje pełnotekstowe. Włączono abstrakty konferencyjne przedstawiające dane dla okresu obserwacji dłuższego niż zawarty w publikacji głównej lub zawierające informacje dotyczące istotnego punktu końcowego, nieuwzględnionego w badaniach głównych.	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, abstrakty konferencyjne Publikacje, które nie zostały opublikowane w pełnym tekście	Metodologiczne kryteria selekcji zdefiniowane poprawnie
<b>Inne kryteria</b>	Publikacje w językach polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski	Kryteria zdefiniowane poprawnie

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w:

- Medline (PubMed),
- EMBASE (Ovid),
- The Cochrane Library,
- rejestry badań klinicznych: National Institutes of Health oraz EU Clinical Trials Register.

Ponadto przeszukano:

- strony internetowe wybranych agencji rządowych (EMA, FDA, URPL, WHO),
- stronę Centre for Reviews and Dissemination,
- stronę Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports).

Jako datę wyszukiwania podano 22 września 2020 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie, do którego odnosi się ocena (wykorzystane hasła, sposób ich łączenia).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji i populacji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone 28 kwietnia 2021 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji odnaleźli dodatkowe prace, które zostały włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy w ramach uzupełnienia analiz (publikacje: Ariceta 2020 i Tanaka 2020 – pacjenci pediatryczni leczeni wcześniej EKU), wyniki w pierwotnej analizie wnioskodawcy przedstawiono na podstawie abstraktu konferencyjnego Wuhl 2020.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do analizy wnioskodawcy włączono 2 badania jednoramienne aHUS-311 (Rondeau 2020), aHUS-312 (Ariceta 2020 i Tanaka 2020) – ocena skuteczności i bezpieczeństwa. Ponadto przedstawiono porównanie pośrednie RAW vs EKU metodą propensity scoring uwzględniając wymienione badania dla RAW oraz dane z publikacji Legendre 2013, Fakhouri 2016 oraz Greenbaum 2016 w których przedstawiono dane dotyczące skuteczności EKU.

Badania dotyczące ekulizumabu zostały przedstawione i omówione w AWA nr OT.4351.29.2016 Soliris.

##### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 18. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>ALXN1210-aHUS-311</b> <b>Rondeau 2020</b> Źródło finansowania: Alexion Pharmaceuticals, Inc.	<b>Typ:</b> wieloośrodkowe, jednoramienne prospektywne badanie III fazy; <b>Interwencja</b> rawulizumab <b>Okres obserwacji:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• etap główny – 26 tygodni</li> </ul>	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 18</math> r. ż.</li> <li>• masa ciała <math>\geq 40</math> kg</li> <li>• objawy aktywnej TMA (trombocytopenia, hemoliza i dysfunkcja nerek) po wykluczeniu zakrzepowej plamicy małopłytkowej i STEC-HUS:</li> <li>• liczba płytek krwi <math>&lt;150\ 000/\mu\text{l}</math></li> <li>• <math>\text{LDH} \geq 1,5 \times \text{GGN}</math></li> <li>• hemoglobina <math>\leq \text{DGN}</math></li> <li>• poziom kreatyniny w surowicy <math>\geq \text{GGN}</math></li> </ul>	<b>Pierwszorzędowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź całkowita cTMA</li> </ul> <b>Wybrane drugorzędowe punkty końcowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• normalizacja hematologiczna</li> <li>• zmiana eGFR</li> <li>• zmiana kategorii PChN</li> <li>• zaprzestanie dializ</li> <li>• jakość życia</li> <li>• bezpieczeństwo</li> </ul>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• etap follow-up – do 4,5 roku lub wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej w danym państwie</li> <li>• badanie w toku</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjentki po porodzie lub przeszczepieniu nerki musiały mieć trwające objawy TMA (odpowiednio 3 dni po porodzie lub 4 dni po zmodyfikowaniu dawki inhibitorów kalcyneuryny lub inhibitorów mTOR) lub wcześniejszą historię aHUS w wywiadzie;</li> <li>• szczepienie przeciwko meningokokom; pacjenci szczepieni &gt; 2 tyg. przed rozpoczęciem leczenia muszą otrzymać profilaktyczne leczenie antybiotykami</li> <li>• stosowanie skutecznej antykoncepcji</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rozpoznany rodzinny lub nabyty niedobór ADAMTS13;</li> <li>• potwierdzone rozpoznanie HUS związanego ze <i>S. pneumoniae</i>;</li> <li>• zakażenie HIV;</li> <li>• nieunormowana choroba meningokokowa;</li> <li>• trwająca posocznica (dodatnie posiewy krwi w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem badań przesiewowych i nieleczona antybiotykami);</li> <li>• aktywna i nieleczona ogólnoustrojowa infekcja bakteryjna,</li> <li>• ciąża lub karmienie piersią;</li> <li>• przeszczepienie serca, płuc, jelita cienkiego, trzustki lub wątroby;</li> <li>• ostra dysfunkcja nerek w ciągu 28 dni od przeszczepienia wśród chorych po przeszczepieniu nerki,</li> <li>• wśród chorych bez przeszczepienia nerki, historia chorób nerek innych niż aHUS, takich jak: wyn ki biopsji nerki sugerujące chorobę podstawową inną niż aHUS lub wyniki USG nerek zgodne z rozpoznaniem alternatywnym do aHUS lub w wywiadzie rodzinnym i/lub diagnostyce genetycznej, rozpoznanie genetycznej choroby nerek nie zależnej od układu dopełniacza;</li> <li>• rozpoznanie HUS związanego z narażeniem na lek;</li> <li>• historia nowotworów złośliwych w ciągu 5 lat, z wyjątkiem raka skóry innego niż czerniak lub raka in situ szyjki macicy, który był leczony i nie wykazał nawrotu;</li> <li>• przeszczepienie szpiku kostnego/hematopoetycznych komórek macierzystych w ciągu ostatnich 6 miesięcy;</li> <li>• HUS związany ze znanymi wadami genetycznymi dotyczącymi metabolizmu kobalaminy C;</li> <li>• rozpoznane stwardnienie układowe (twardzina skóry), toczeń rumieniowaty układowy lub obecność przeciwciał antyfosfolipidowych lub zespół antyfosfolipidowy;</li> <li>• przewlekłe przyjmowanie immunoglobuliny dożylnie w ciągu 8 tygodni przed rozpoczęciem screeningu lub przewlekłe leczenie</li> </ul>	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		rytuksymabem w ciągu 12 tygodni przed rozpoczęciem screeningu; <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia immunosupresyjna (chyba, że była częścią ustalonego schematu leczenia przeciwozrostowego po przeszczepieniu, chory miał potwierdzone przeciwciała przeciw dopełniaczowi lub jeśli stosowano steroidy w leczeniu innego schorzenia);</li> <li>• chorzy otrzymujący wlew osocza/wymianę plazmy przez okres 28 dni lub dłużej przed screeningiem;</li> <li>• chorzy poddawani przewlekłej dializie podczas badania przesiewowego;</li> <li>• udział w innym badaniu dotyczącym leczenia interwencyjnego lub zastosowanie jakiegokolwiek terapii eksperymentalnej w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania badanego produktu, wcześniejsze stosowanie ekulizumabu lub innych inh bitorów dopełniacza;</li> <li>• nadwrażliwość na którykolwiek składnik zawarty w badanym leku,</li> <li>• każdy stan medyczny lub psychologiczny, który w opinii badacza lub sponsora mógł zwiększyć ryzyko dla chorego poprzez udział w badaniu lub wpłynąć na wynik badania;</li> <li>• nadużywanie narkotyków lub a alkoholu</li> <li>• stosowanie kwasu traneksamowego na 7 dni przed badaniem przesiewowym.</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów: 58</b></p>	
<p><b>ALXN1210-aHUS-312</b></p> <p><b>Ariceta 2020, Tanaka 2020</b></p> <p>Źródło finansowania: Alexion Pharmaceuticals, Inc.</p>	<p><b>Typ:</b> wieloośrodkowe, jednoramienne, badanie III fazy</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 12 (Europa, Azja, Ameryka Północna)</p> <p><b>Interwencja</b> rawulizumab</p> <p><b>Okres obserwacji:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• etap główny – 26 tygodni;</li> <li>• etap przedłużony do 4,5 roku</li> <li>• badanie w toku</li> </ul>	<p><b>Kluczowe kryteria włączenia:</b></p> <p>Nieleczeni inhibitorami układu dopełniacza</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≤ 18 r. ż.</li> <li>• masa ciała ≥ 5 kg</li> <li>• brak poprzedniego leczenia inh bitorami układu dopełniacza</li> <li>• objawy aktywnej TMA (trombocytopenia, hemoliza i dysfunkcja nerek) po wykluczeniu zakrzepowej plamicy małopłytkowej i STEC-HUS:</li> <li>• szczepienie przeciw N. meningitidis</li> <li>• stosowanie skutecznej antykoncepcji</li> </ul> <p>Leczeni inhibitorami układu dopełniacza</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek między 12 a 18 lat (poza Japonią) oraz poniżej 18 lat w Japonii</li> <li>• masa ciała ≥ 5 kg</li> <li>• leczenie ekulizumabem przez min. 90 dni w dawkach zgodnych z ChPL</li> <li>• potwierdzona diagnoza aHUS</li> <li>• odpowiedź na leczenie ekulizumabem</li> <li>• szczepienie przeciw N. meningitidis</li> <li>• stosowanie skutecznej antykoncepcji</li> </ul>	<p><b>Pierwszorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź całkowita cTMA</li> </ul> <p><b>Wybrane drugorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• normalizacja hematologiczna</li> <li>• normalizacja liczby płytek krwi</li> <li>• normalizacja stężenia LDH\</li> <li>• ≥25% poprawa stężenia kreatyniny w osoczu</li> <li>• zmiana szacowanego eGFR</li> <li>• zaprzestanie dializ</li> <li>• jakość życia</li> <li>• bezpieczeństwo</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aktywność ADAMTS13 w osoczu na poziomie 5% lub poniżej</li> <li>• infekcja <i>Escherichia coli</i> wytwarzającą toksynę Shiga;</li> <li>• pozytywny test Coombsa;</li> <li>• potwierdzone epizody wystąpienia aHUS wywołane lekami;</li> <li>• transplantacja szp ku kostnego lub komórek macierzystych w trakcie 6 miesięcy poprzedzających badanie;</li> <li>• HUS związany z nieprawidłowym metabolizmem kobalaminy C;</li> <li>• rozpoznane stwardnienie układowe (twardzina skóry), toczeń rumieniowaty układowy lub obecność przeciwciał antyfosfolipidowych lub zespół antyfosfolipidowy;</li> <li>• przewlekłe dializy (rozumiane jako regularne dializy w przebiegu schyłkowej niewydolności nerek);</li> </ul> <p><b>leczeni uprzednio ekulizumabem:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowanie innych niż ekulizumab inhibitorów układu dopełniacza;</li> <li>• występowanie nieprawidłowych składowych TMA w trakcie 90 dni poprzedzających badanie</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów: 31</b></p> <p>nieleczeni EKU – 21</p> <p>leczeni EKU – 10</p>	

aHUS – atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy; ADAMTS13 – metaloproteinaza dezintegrująca czynnik von Willebranda; cTMA – mikroangiopatia zakrzepowa zależna od genów dopełniacza; GGN – górna granica normy, LDH – dehydrogenaza mleczanowa, kkc. – koncentrat krwinek czerwonych, RAW – rawulizumab, EKU – ekulizumab, ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego, HIV - ludzki wirus niedoboru odporności, HUS – zespół hemolityczno-mocznicowy

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności włączonych badań zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego zaproponowaną przez Cochrane. Dodatkowo przeprowadził ocenę jakości danych w skali NICE (badanie aHUS-311: 7/8; badanie aHUS-312: 7/8). Wyniki oceny jakości badań wg wnioskodawcy zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 19. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania wg wnioskodawcy

Badanie	Procedura randomizacji	Utajnienie randomizacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Niepełna prezentacja wyników	Selektywna prezentacja wyników	Inne czynniki
ALXN1210-aHUS-311	wysokie	wysokie	wysokie	wysokie	niskie	niskie	niskie
ALXN1210-aHUS-312	wysokie	wysokie	wysokie	wysokie	Niskie	niskie	niskie

**Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:**

- w badaniach włączonych do analizy nie zastosowano zaślepienia (badania otwarte);
- liczebność grupy badanej w badaniach przedstawionych w publikacji Legendre 2013 i Greenbaum 2016 była niewielka (od 17 do 22 chorych);
- w przypadku badania ALXN1210-aHUS-311, istnieje możliwość, że niektórzy chorzy mieli TMA, które nie było wynikiem rozregulowania układu dopełniacza. Jednak w momencie randomizacji spełniali oni kryteria włączenia do badania w oparciu o dostępne wówczas informacje;
- główny punkt końcowy w ramach oceny skuteczności w badaniu ALXN1210-aHUS-311 wymagał spełnienia kilku kryteriów w ciągu 28 dni, więc chory przerywający badanie w ciągu 28 dni od włączenia nie mógł osiągnąć tego punktu końcowego.

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- zgodnie z kryteriami wyłączenia w badaniu aHUS-311 pacjenci nie mogli być poddawani przewlekłej dializie ze względu na krańcową niewydolność nerek, jednak zgodnie z charakterystyką populacji włączonej do badania ok 90% pacjentów znajdowało się w 4. lub 5. kat. eGFR (mediana eGFR wynosiła 10 na 1,73 m<sup>2</sup>) co wskazuje na prawdopodobną konieczność stosowania dializ u tych pacjentów;
- zgodnie z kryteriami wyłączenia w badaniu aHUS-312 pacjenci nie mogli być poddawani przewlekłej dializie ze względu na krańcową niewydolność nerek, jednak zgodnie z charakterystyką populacji włączonej do badania ponad 80% pacjentów nieleczonych wcześniej ekulizumabem znajdowało się w 4 lub 5 kat. eGFR (mediana eGFR wynosiła 22 na 1,73 m<sup>2</sup>) co wskazuje na prawdopodobną konieczność stosowania dializ u tych pacjentów;
- liczebność pacjentów we wszystkich badaniach była niewielka;
- badania włączone do analizy to wyłącznie badania jednoramienne.

**4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy****Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

- nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących RAW i EKU lub badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego dla wymienionych opcji terapeutycznych, skorzystano jednak z zestawienia danych zbalansowanych przy wykorzystaniu metody „propensity scoring”;
- odnaleziono jedynie badania prospektywne, jednoramienne dla RAW i komparatora, o zróżnicowanych okresach obserwacji i liczebności populacji, co obniża ich wiarygodność.

**Ograniczenia przedstawione przez autorów porównania propensity scoring:**

- występowały różnice w definicjach punktów końcowych między badaniami (pacjent dializowany na początku badania w badaniach RAW – do 5 dni przed rozpoczęciem badania; EKU – do 56 dni przed rozpoczęciem badania);
- głównym ograniczeniem metody propensity scoring jest zapewnianie oszacowania tylko obserwowanych cech, w przypadku istnienia nieobserwowanych cech może dojść do zaburzenia wyniku, podobnie, jeśli nie uwzględniono cechy prognostycznej, może to prowadzić do błędnego wnioskowania;
- ze względu na różne lokalizacje badań (badania dotyczące RAW obejmowały ośrodki azjatyckie), mogły zaistnieć różnice w systemach opieki zdrowotnej i podejściach do leczenia chorób;
- niska liczebność pacjentów jest szczególnym ograniczeniem dla dorosłych po przeszczepach oraz dzieci; z tego względu wnioskowanie obarczone jest istotną niepewnością, co jest nasilone przez pacjentów wykazujących dużą poprawę w obu grupach terapeutycznych. W związku z tym różnice między terapiami dotyczą głównie stopnia poprawy, który mógł nie ustabilizować się po 26 tygodniach obserwacji;
- ze względu na odstęp ok. 10 lat między przeprowadzonymi badaniami EKU i RAW, zauważalna jest zmiana w podstawowej opiece zdrowotnej pacjentów z aHUS, (wcześniejsza diagnoza lub intensywniejsze leczenie) co może skutkować wpływem (o nieznanym kierunku i wielkości efektu), na przeprowadzone porównanie.

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

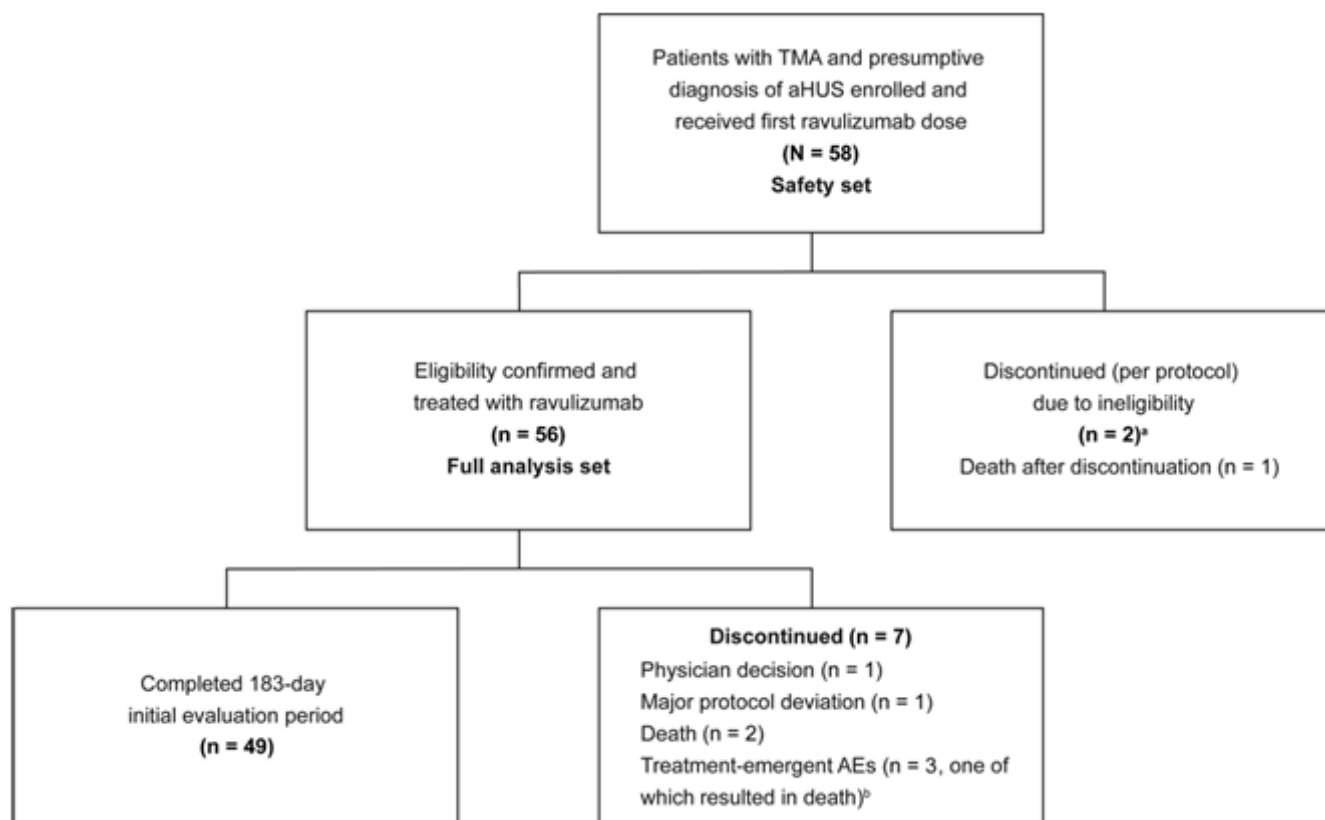
- ze względu na brak badań dla pacjentów powyżej 18 r.ż. leczonych wcześniej inhibitorami układu dopełniacza, wnioskowanie dla tej grupy na podstawie przedstawionych badań obarczone jest niepewnością (dopuszcza się ekstrapolację wyników z populacji pediatrycznej na dorosłych);
- średni wiek pacjentów włączonych do badań nie odpowiada charakterystyce populacji pacjentów w Polsce.

**4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa****4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy****4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności**

Poniżej przedstawiono wybrane wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy. Wszystkie wyniki są dostępne w analizach stanowiących załącznik do niniejszego opracowania.

**Badanie ALXN1210-aHUS-311 RAW (Rondeau 2020)**

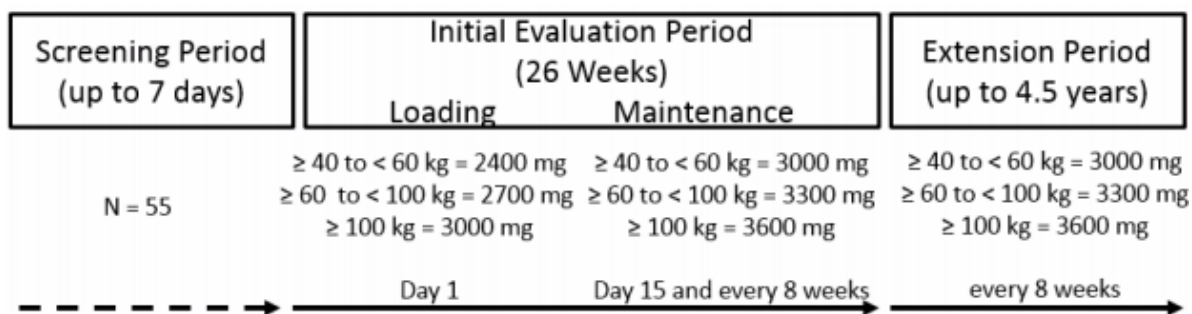
Badanie trzeciej fazy, jednoramienne, wieloośrodkowe przeprowadzone w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rawulizumabu w populacji dorosłych z aHUS. Do badania włączono 58 pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami dopełniacza. Przebieg badania przedstawiono na wykresie poniżej.



**Rysunek 1. Przebieg badania ALXN1210-aHUS-311**

<sup>a</sup> Dwóch pacjentów zostało wyłączonych z badania po podaniu pierwszej dawki RAW ze względu na pozytywny wynik testu na obecność *E.coli* produkującej toksynę Shiga i nie byli brani pod uwagę w analizie.

<sup>b</sup> Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania badania dotyczyły anemii hemolitycznej, krwotoku wewnątrzczaszkowego (prowadzącego do zgonu) oraz opornej plamicy małopłytkowej.



Rysunek 2. Projekt badania ALXN1210-aHUS-311

Pierwszą dawkę otrzymało 58 pacjentów. Fazę główną (26 tygodni) ukończyło 49 (84,5%) pacjentów włączonych do badania. Charakterystyka wyjściowa pacjentów: mediana wieku 40,1 lat (zakres: 19,5 – 76,6), odsetek kobiet wyniósł 66,1%. Najliczniejszą, stanowiącą 51,8% była populacja kaukaska, druga pod względem liczebności była populacja azjatycka (26,8%).

Tabela 20. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania

cecha		rawulizumab (N=56)
przeszczepienie nerek przed włączeniem do badania (%)		8 (14,3)
stan tuż po porodzie		8 (14,3)
kategoria eGFR na początku badania (%)*	1	0 (0,0)
	2	3 (5,4)
	3a	1 (1,8)
	3b	2 (3,6)
	4	9 (16,1)
	5	40 (71,4)
leczenie osoczem przed włączeniem (%)		48 (82,8)
liczba płytek krwi x10 <sup>9</sup> /l (zakres)		95,3 (18 – 472)
poziom LDH U/l		508 (230 – 3249)
eGFR ml/min na 1,73 m <sup>2</sup> (zakres)		10 (4 – 80)
hemoglobina g/l (zakres)		85 (60,6 – 140)
stężenie kreatyniny µg/mol/l		284 (51 – 1027)
pacjenci z normalizacją liczby płytek i/lub hemoglobiny na początku badania (%)		26 (46,4)

\* Autorzy zgłaszają brak danych dotyczących eGFR dla 1 pacjenta

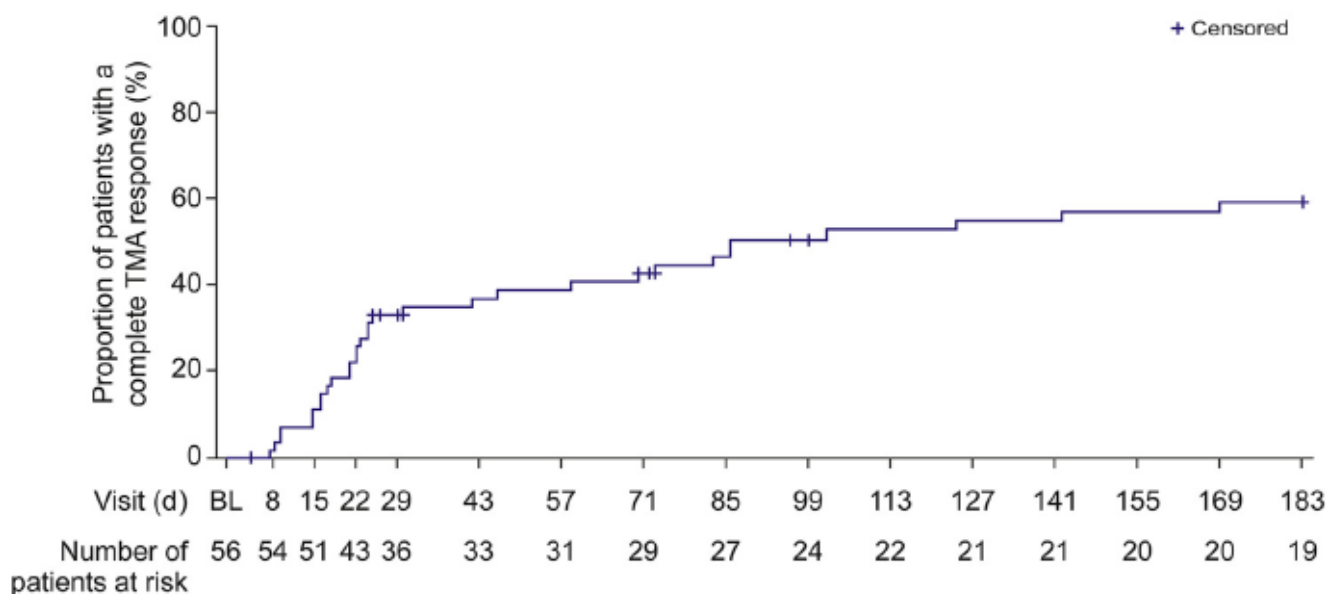
## Skuteczność leczenia

Pierwszorzędownym punktem końcowym była odpowiedź całkowita cTMA. Jako odpowiedź całkowitą zdefiniowano normalizację liczby płytek krwi ( $\geq 150\ 000/\mu\text{l}$ ), normalizację poziomu LDH ( $\leq 246\ \text{U/l}$ ),  $\geq 25\%$  poprawę stężenia kreatyniny w osoczu o  $\geq 25\%$ . Odpowiedź całkowitą osiągnęło 30 (53,6%) pacjentów, normalizację hematologiczną 41 (73,6%) pacjentów.

Tabela 21. Odpowiedź całkowita cTMA i stabilizacja hematologiczna – faza główna (26. tyg.)

wynik	rawulizumab (N=56) n (%) 95% CI
odpowiedź całkowita cTMA	30 (53,6) 39,6; 67,5
normalizacja hematologiczna*	41 (73,6) 60,7; 85,7
normalizacja liczby płytek	47 (83,9) 73,4; 94,4
normalizacja LDH	43 (76,9) 64,8; 88,7
$\geq 25\%$ poprawa stężenia kreatyniny w osoczu względem początku badania	33 (58,9) 45,5; 72,7

\* zdefiniowana jako normalizacja LDH i liczby płytek

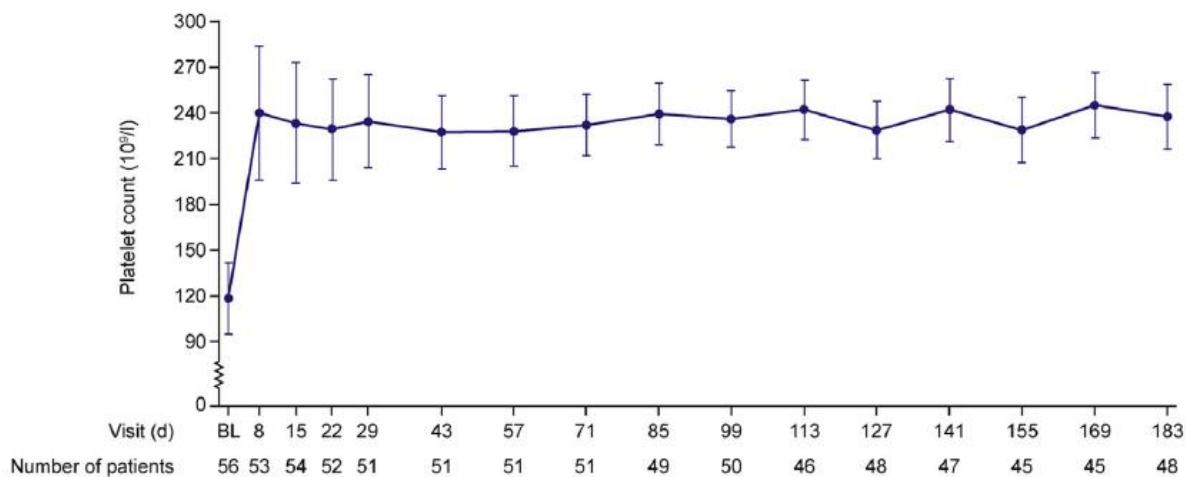


Rysunek 3. Czas do całkowitej odpowiedzi cTMA

Pacjenci którzy nie uzyskali odpowiedzi byli cenzorowani podczas ostatniej wizyty w badaniu lub w momencie wyłączenia z badania.

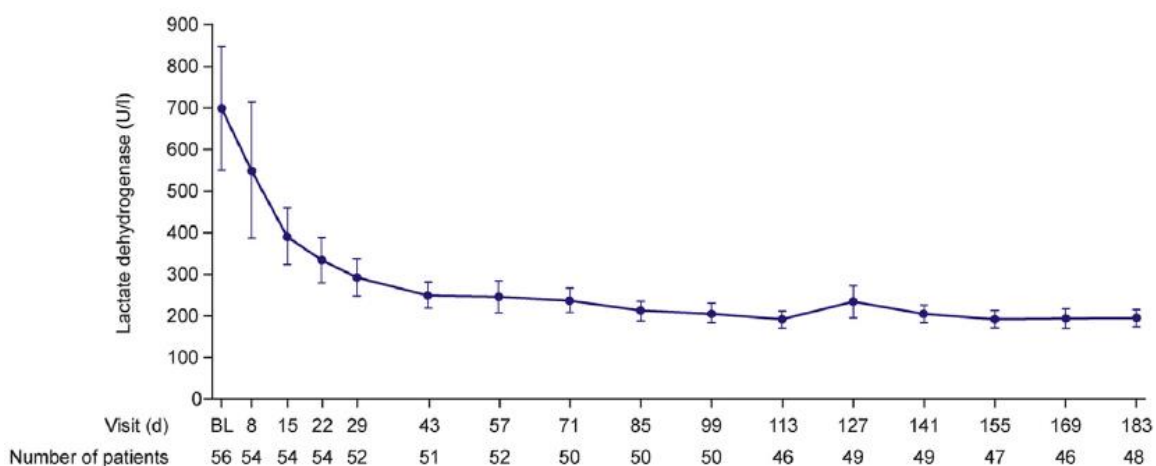
Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi całkowitej wynosiła 86,0 dni (95% CI: 42; nie określono górnego limitu przedziału ufności).





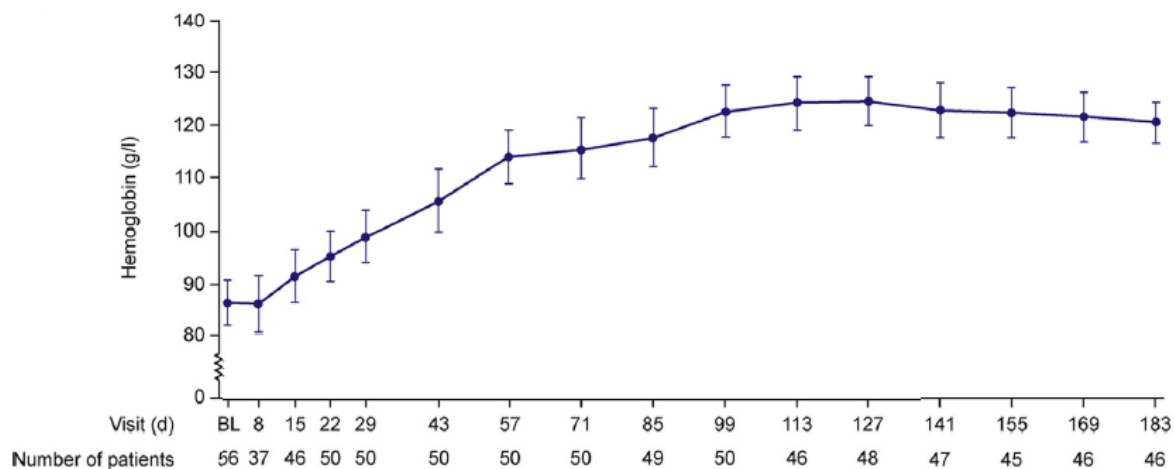
**Rysunek 4. Zmiana wartości liczby płytek krwi**

BL – początek badania  
wąsy wskazują 95% CI



**Rysunek 5. Zmiana wartości stężenia LDH**

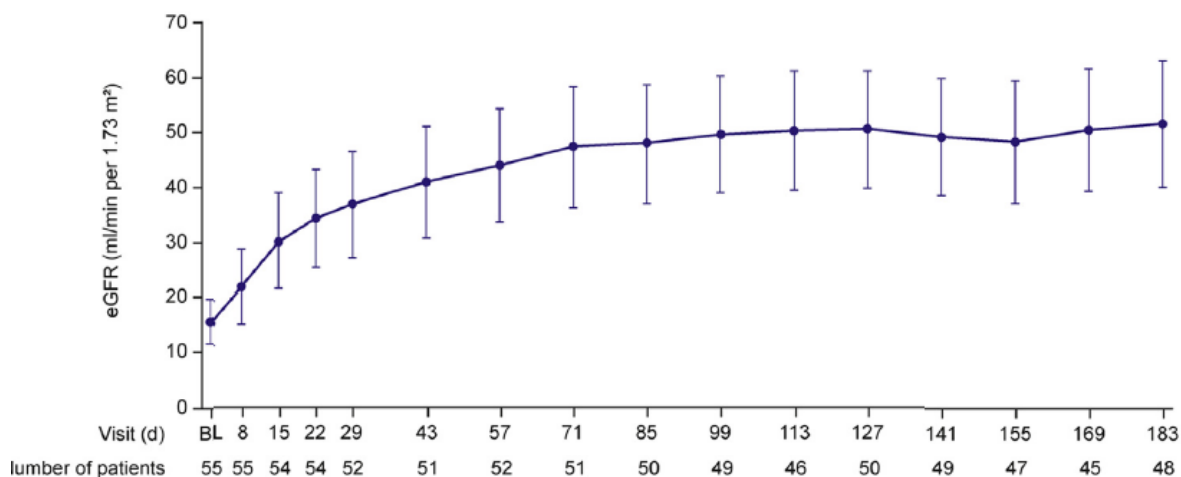
BL – początek badania  
wąsy wskazują 95% CI



**Rysunek 6. Zmiana wartości parametrów laboratoryjnych – hemoglobina**

BL – początek badania  
wąsy wskazują 95% CI

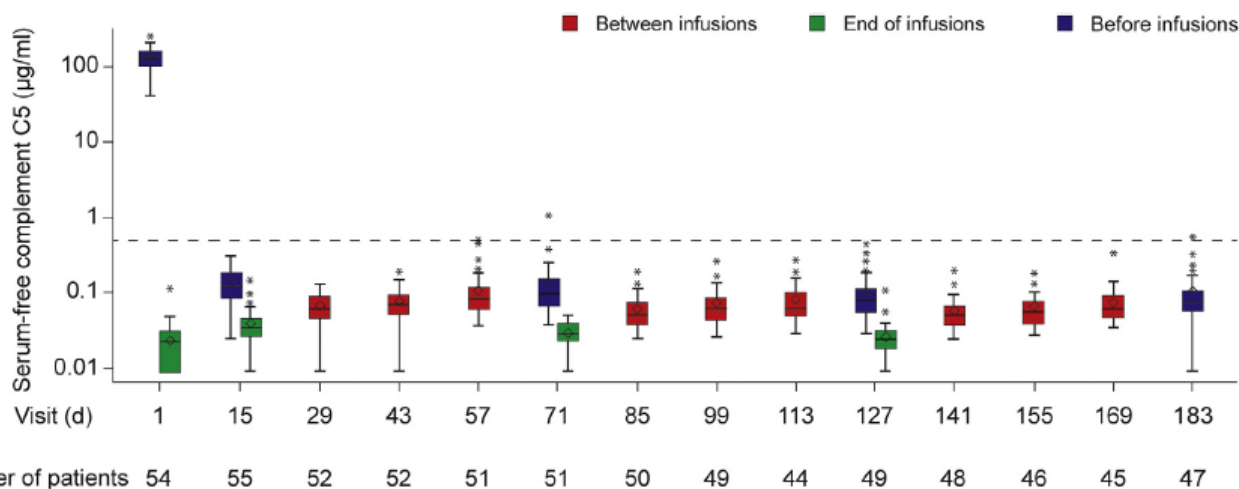




Rysunek 7. Zmiana wartości eGFR

BL – początek badania  
wąsy wskazują 95% CI

W ramach składowych hematologicznych u większości zaobserwowano poprawę względem początku badania. Po rozpoczęciu terapii rawulizumabem w pierwszych tygodniach badania zauważalna jest dynamiczna zmiana ocenianych parametrów. W zakresie liczby płytek krwi zauważalna jest najszybsza stabilizacja parametru (około 8. dnia). W przypadku LDH, hemoglobiny oraz eGFR zauważalna jest stopniowa poprawa trwająca około 71 dni, po których następuje stabilizacja parametrów do końca badania.



Rysunek 8. Wolne białko C5 w osoczu.

Na niebiesko przedstawiono wynik przed podaniem RAW, na zielono na koniec infuzji. Wyniki przedstawione na czerwono dotyczą przerwy między kolejnymi podaniami RAW.

Stężenie wolnego białka C5 znacznie spadło po podaniu pierwszej dawki rawulizumabu i u niemal wszystkich pacjentów utrzymało stabilny poziom przez cały okres badania. U części pacjentów obserwowana była niekompletna inhibicja białka C5 (wyniki na granicy), dwukrotnie przed podaniem dawki RAW doszło do przekroczenia poziomu 0,5 µg/ml. Łącznie w 852 z 856 (99,5%) próbek zaobserwowano kompletną inhibicję C5.

eGFR categories at baseline (N=47) <sup>a</sup>		eGFR categories at day 183					
		1	2	3a	3b	4	5
		(≥90)	(60–89)	(45–59)	(30–44)	(15–29)	(<15)
1 (≥90)	0 (0.0)						
2 (60–89)	3 (6.4)	2 (4.3)	1 (2.1)				
3a (45–59)	1 (2.1)	1 (2.1)					
3b (30–44)	2 (4.3)	2 (4.3)					
4 (15–29)	7 (14.9)	1 (2.1)		3 (6.4)	1 (2.1)	2 (4.3)	
5 (<15)	34 (72.3)	6 (12.8)	6 (12.8)	3 (6.4)	3 (6.4)	5 (10.6)	11 (23.4)

Rysunek 9. Zmiana kategorii szacowanego eGFR – zmiana po 26 tyg. względem początku badania

Wartości w polach o kolorze białym wskazują na brak zmiany kategorii eGFR. Wyniki przedstawione na polach czerwonych wskazują pacjentów, u których doszło do pogorszenia względem początku badania, analogicznie wartości na polach w kolorze zielonym wskazują na wystąpienie poprawy.

Czynność nerek (eGFR) znacznie poprawiła się w stosunku do wartości wyjściowej, z medianą wzrostu 29,0 ml/min na 1,73 m<sup>2</sup>. Dializy przerwano u 17 pacjentów (58,6%), którzy byli dializowani na początku z medianą czasu trwania dializ wynoszącą 30 dni. Spośród 27 pacjentów, którzy nie byli na dializowani na początku badania, u 21 (77,8%) nie zaszła konieczność rozpoczęcia dializ w momencie oceny końcowej w 183. dniu badania. W wyniku zaobserwowanej poprawy eGFR u 32 (68,1%) z 47 pacjentów, dla których były dostępne dane, kategoria eGFR również uległa poprawie. Pogorszenie w obrębie kategorii eGFR względem początku badania wystąpiło u 2 pacjentów z 7 pacjentów będących na początku badania w kategorii 4.

## Bezpieczeństwo

Tabela 22. Zdarzenia niepożądane w badaniu ALXN-1210-aHUS-311 (%)

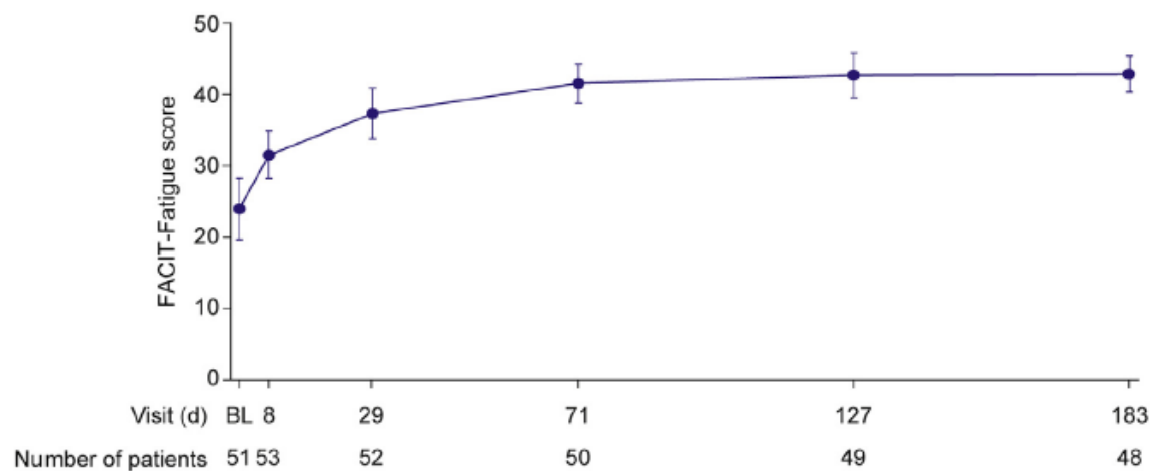
AE	Liczba pacjentów (N=58)	liczba zdarzeń
AEs	58 (100,0)	818
AEs związane z leczeniem	20 (34,5)	56
SAEs	30 (51,7)	71
zgony*	4 (6,8)	4
<b>Najczęstsze zdarzenia niepożądane</b>		
ból głowy	21 (36,2)	28
biegunka	18 (31,0)	24
wymioty	15 (25,9)	18
nadciśnienie	13 (22,4)	20

AE	Liczba pacjentów (N=58)	liczba zdarzeń
nudności	13 (22,4)	16
infekcje dróg moczowych	10 (17,2)	21
duszność	10 (17,2)	13
ból stawów	10 (17,2)	12
gorączka	10 (17,2)	11
kaszel	10 (17,2)	10
hipokaliemia	9 (15,5)	19
obrzęk obwodowy	9 (15,5)	13

\* jeden ze zgonów nastąpił przed rozpoczęciem leczenia

Zdarzenia niepożądane zaobserwowano u wszystkich pacjentów włączonych do badania. Do najczęściej występujących AE zaliczały się ból głowy, biegunka i wymioty. Ponad połowa pacjentów doświadczyła ciężkich zdarzeń niepożądanych: nadciśnienie, zapalenie płuc, infekcje dróg moczowych i wstrząs septyczny. Zmarło łącznie 4 uczestników badania w tym jeden wyłączony po otrzymaniu pierwszej dawki RAW ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia. Pozostałe 3 zgony zostały uznane za niezwiązane z leczeniem (2 pacjentów zmarło z powodu wstrząsu septycznego, 1 z powodu krwawienia śródczaszkowego).

### Jakość życia

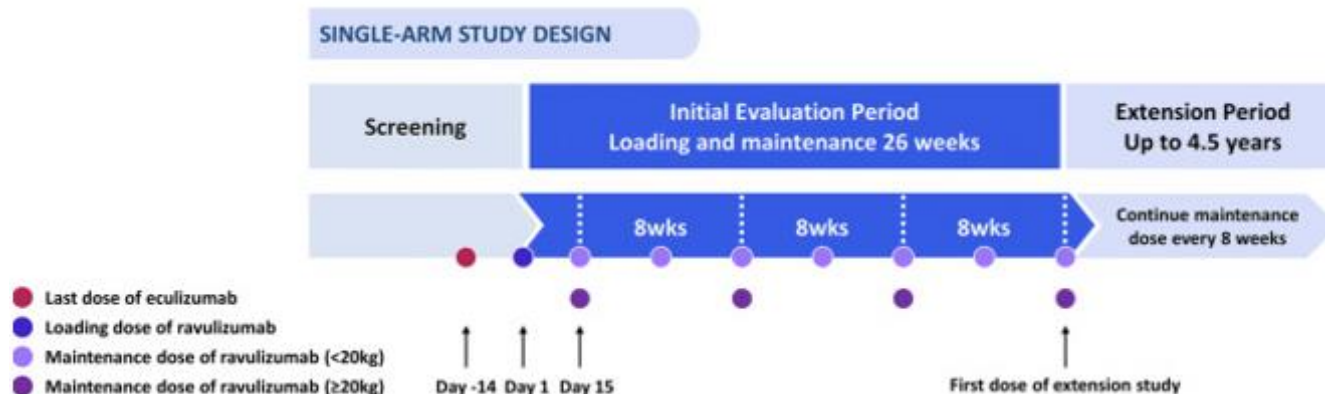


Rysunek 10. Ocena jakości życia, zmiana od początku badania w kwestionariuszu FACIT-F; średnia (95% CI)

U 44 pacjentów dokonano oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza FACIT-F. Po zakończeniu fazy głównej badania klinicznie znaczącą poprawę (wzrost o  $\geq 3$  punkty) zaobserwowano u 37 z 44 (84,1%) pacjentów z dostępnymi danymi zarówno na początku badania. Mediana wzrostu w 183 dniu wyniosła 20,0 punktów (zakres od -16 do +48 pkt.). Największy wzrost jakości życia był zauważalny w początkowym okresie badania. Wynik uległ stabilizacji około dnia 71. i utrzymał się do końca fazy głównej badania.

### Badanie ALXN1210-aHUS-312 RAW (Ariceta 2020, Tanaka 2020)

Badanie trzeciej fazy, jednoramienne, wieloośrodkowe przeprowadzone w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowaniu rawulizumabu w populacji pediatrycznej ( $\leq 18$  r.ż.) z aHUS. Do badania włączono 21 nieleczonych i 10 leczonych wcześniej inhibitorami dopełniacza pacjentów. Przebieg badania przedstawiono na wykresie poniżej.



Rysunek 11. Przebieg badania ALXN1210-aHUS-312

Fazę główną (26 tygodni) ukończyło 17 z 21 (80,95%) pacjentów nieleczonych wcześniej oraz wszyscy (10) pacjenci leczeni wcześniej ekulizumabem. Do fazy przedłużonej włączono łącznie 26 pacjentów (16 nieleczonych wcześniej EKU i 10 leczonych EKU). 18 z 21 pacjentów nieleczonych EKU było przedmiotem pełnej analizy skuteczności. Charakterystyka wyjściowa pacjentów: mediana wieku wyniosła 5,2 roku w populacji nieleczonej wcześniej EKU i 12,5 roku w populacji leczonej wcześniej EKU.

Tabela 23. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania (%)

cecha		nieleczeni EKU (N=18)	leczeni EKU (N=10)
rasa	kaukaska	9 (50,0)	5 (50,0)
	azjatycka	5 (27,5)	4 (40,0)
	inne	4 (22,5)	1 (10,0)
kobiety		10 (55,6)	1 (10,0)
wcześniejsze przeszczepienie nerki		1 (5,6)	1 (10,0)
leczenie osoczem przed włączeniem (%)		6 (28,6)	0 (0,0)
liczba płytek krwi $\times 10^9/l$ (zakres)		51,25 (14 – 125)	281,75 (207 – 415,5)
eGFR ml/min na 1,73 m <sup>2</sup> (zakres)		22,0 (10 – 84)	99,75 (54 – 136,5)
LDH U/l (zakres)		1963,0 (772 – 4985)	206,50 (138,5 – 356)
hemoglobina g/l (zakres)		74,25 (32 – 106)	132,00 (114,5 – 148)
stężenie kreatyniny w osoczu $\mu g/mol/l$ (zakres)		133,0 (35 – 264)	50,75 (23,5 – 111,5)

## Skuteczność leczenia

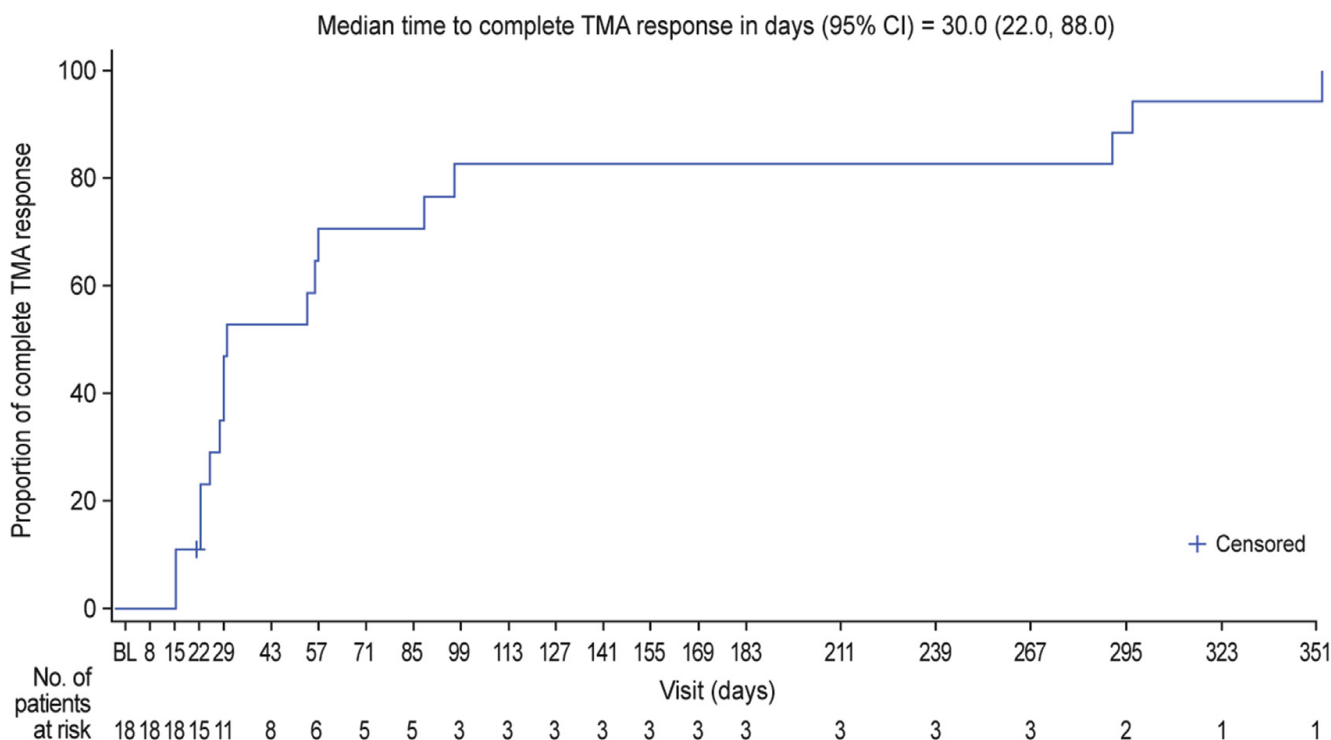
### Pacjenci nieleczeni wcześniej ekulizumabem

Pierwszorzędownym punktem klinicznym była odpowiedź całkowita cTMA. Jako odpowiedź całkowitą zdefiniowano normalizację liczby płytek krwi ( $\geq 150\ 000/\mu\text{l}$ ), normalizację LDH ( $\leq 246\ \text{U/l}$ )  $\geq 25\%$ , poprawę stężenia kreatyniny w osoczu.

**Tabela 24. Odpowiedź całkowita cTMA i stabilizacja hematologiczna – pacjenci nieleczeni EKU**

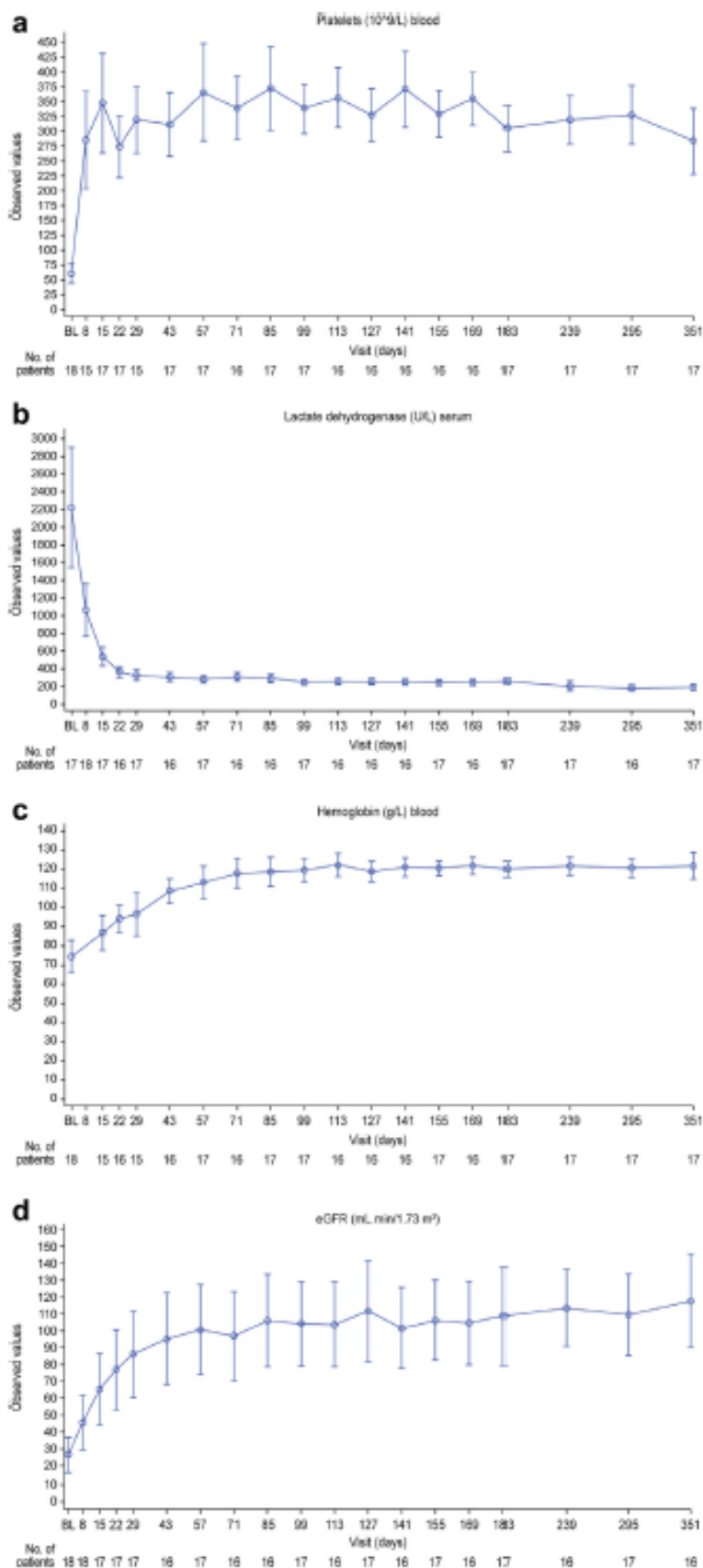
wynik	faza główna (26 tyg.)	faza przedłużona (50 tyg.)
odpowiedź całkowita cTMA (%)	14 (77,8)	17 (94,4)
normalizacja hematologiczna*	16 (88,9)	17 (94,4)
normalizacja liczby płytek	17 (94,4)	17 (94,4)
normalizacja LDH	16 (88,9)	17 (94,4)
$\geq 25\%$ poprawa stężenia kreatyniny w osoczu względem początku badania	15 (83,3)	17 (94,4)

Odpowiedź całkowitą zaobserwowano u 14 pacjentów (77,8%) w fazie głównej i u 17 pacjentów (94,4%) w fazie przedłużonej. W zakresie wszystkich parametrów hematologicznych zauważalna była poprawa u znacznej większości pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami układu dopełniacza.



**Rysunek 12. Czas do całkowitej odpowiedzi cTMA – pacjenci nieleczeni EKU**

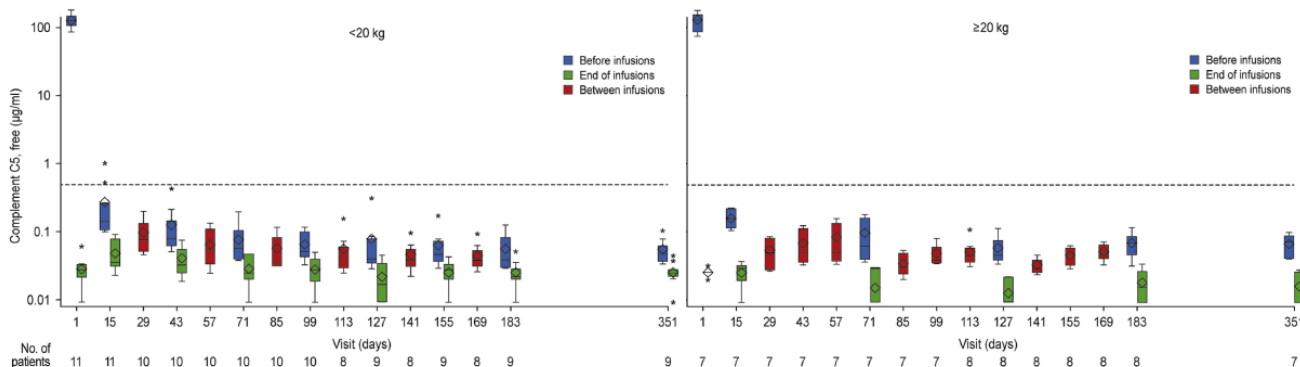
Jeden pacjent został wyłączony z badania w dniu 21. ze względu na zdarzenia nieporządane: anemia i przełom nadciśnieniowy. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi całkowitej wynosiła 30 dni (95% CI: 22,0; 88,0).



**Rysunek 13. Zmiana wartości parametrów laboratoryjnych:  
a – liczba płytek krwi; b – LDH; c – hemoglobina; d – eGFR**

BL – początek badania; marginesy błędę wskazują 95% CI

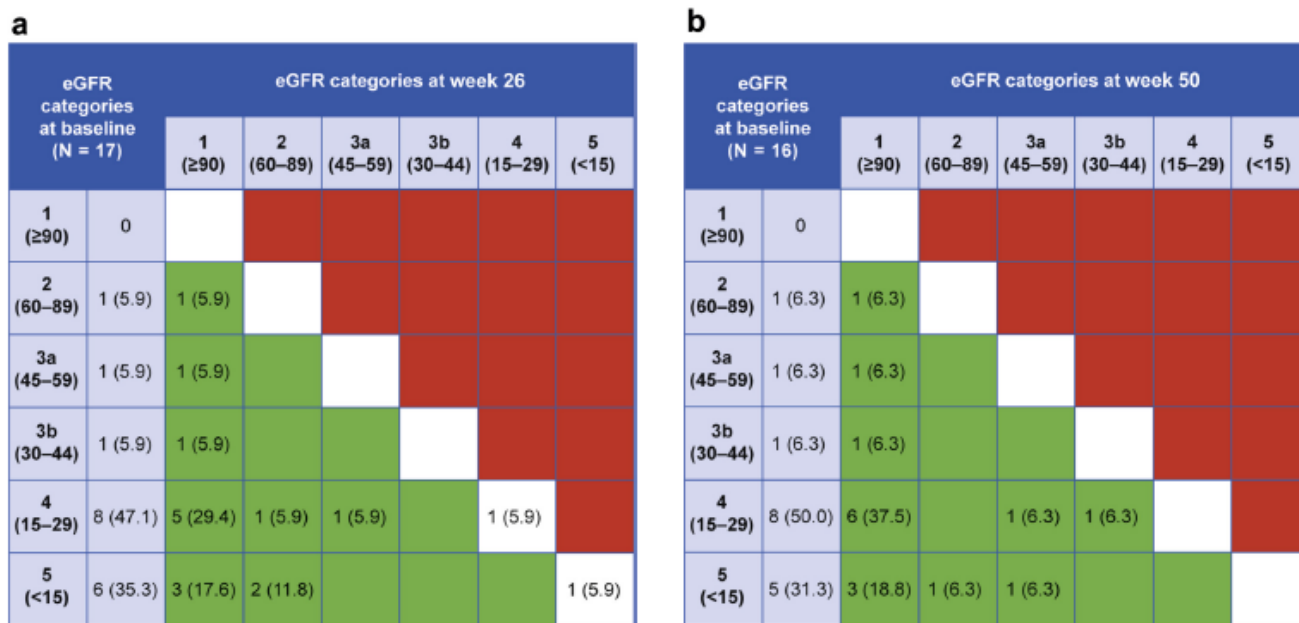
Po rozpoczęciu terapii rawulizumabem, analogicznie do badania przedstawionego w publikacji Rondeau 2020 w pierwszych tygodniach badania zauważalna jest dynamiczna zmiana ocenianych parametrów. W zakresie liczby płytek krwi zauważalna najszybsza stabilizacja parametru (około 8. dnia). W przypadku LDH, hemoglobiny oraz szacowanego eGFR zauważalna była stopniowa poprawa trwająca około 43 dni, po których następowała stabilizacja parametrów utrzymująca się również w fazie follow-up.



**Rysunek 14. Wolne białko C5 w osoczu u pacjentów <20 kg oraz ≥20 kg – pacjenci nieleczeni EKU**

Na niebiesko przedstawiono wynik przed podaniem RAW, na zielono na koniec infuzji. Wyniki przedstawione na czerwono dotyczą przerwy między kolejnymi podaniami RAW. Przerwana pozioma linia oznacza poziom 0,5µg/ml

Stężenie wolnego białka C5 znacznie spadło po podaniu pierwszej dawki rawulizumabu i utrzymało stabilny poziom przez cały okres badania u pacjentów z masą ciała ≥20 kg. Zauważalne było stopniowe zwiększanie stężenia między kolejnymi podaniami RAW. U części pacjentów z masą ciała <20 kg na początku badania obserwowana była niekompletna inhibicja białka C5 (wyniki na granicy), u 2 pacjentów przed podaniem dawki RAW doszło do przekroczenia poziomu 0,5µg/ml.



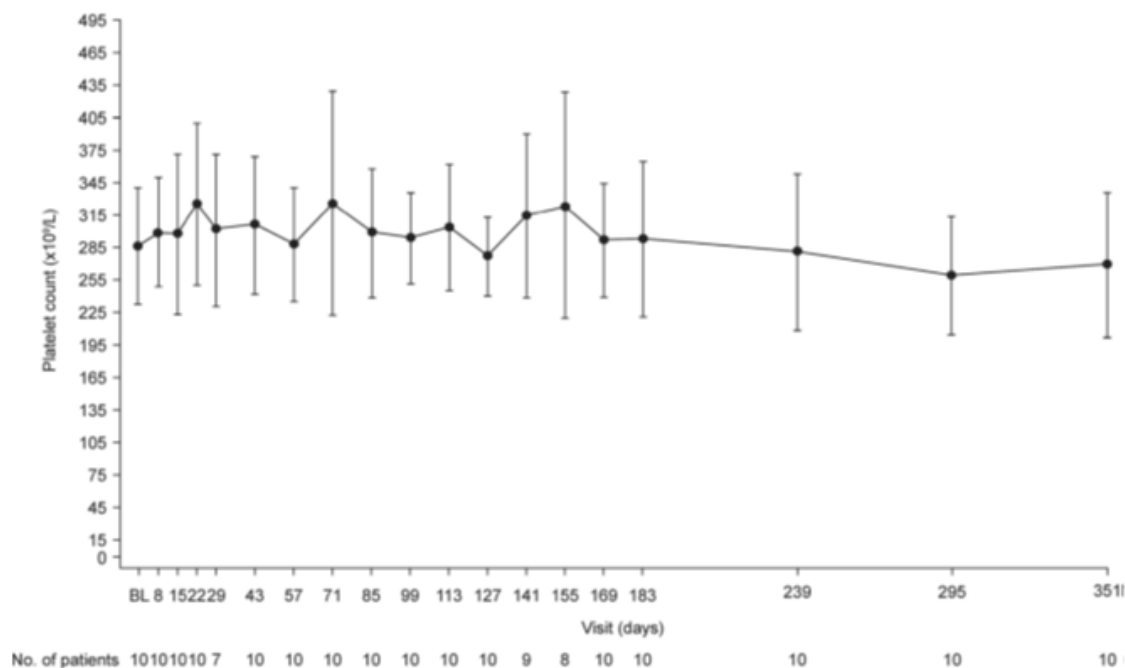
**Rysunek 15. Zmiana kategorii szacowanego eGFR – zmiana po (a) 26 tyg. i (b) 50 tyg. względem początku badania**

Wartości w polach o kolorze białym wskazują na brak zmiany kategorii eGFR. Wyniki przedstawione na polach czerwonych wskazują pacjentów, u których doszło do pogorszenia względem początku badania, analogicznie wartości na polach w kolorze zielonym wskazują na wystąpienie poprawy.

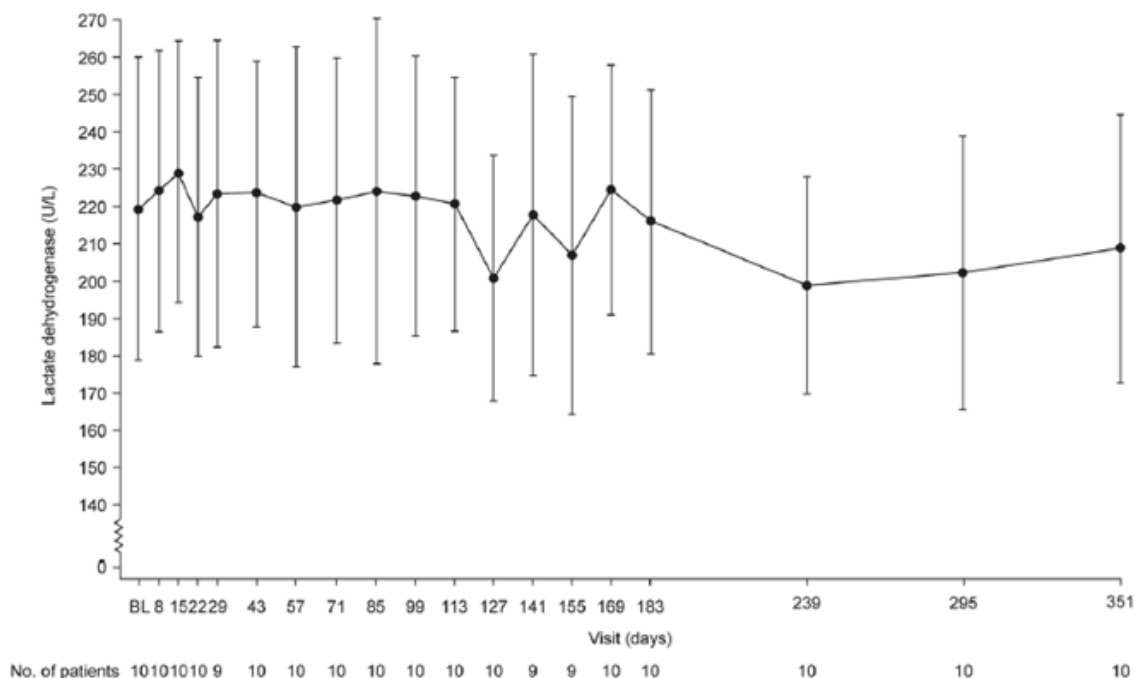
Dializy przerwano u 5 pacjentów (83,3%), którzy byli dializowani na początku z medianą czasu trwania dializ wynoszącą 30 dni. Żaden z pacjentów włączonych do badania nie wymagał rozpoczęcia leczenia dializami. U 32 (68,1%) z 47 pacjentów, dla których były dostępne dane, kategoria eGFR również uległa poprawie. U żadnego z pacjentów przez cały okres trwania badania nie doszło do pogorszenia kategorii eGFR. W fazie follow-up u wszystkich pacjentów odnotowano poprawę kategorii eGFR względem początku badania.

Pacjenci leczeni wcześniej ekulizumabem

Punkty końcowe dla tej kohorty obejmowały stosowanie dializ, obserwowaną wartość i zmiana eGFR w stosunku do wartości wyjściowej; zmianę kat. eGFR, wartość i zmiana parametrów hematologicznych (płytki krwi, LDH, hemoglobina); zmiana jakości życia, TMA u pacjentów którzy przegrali leczenie w fazie follow-up, ale nie zostali wyłączeni z badania. Dane dotyczące skuteczności przedstawiono do 50 tygodni obserwacji.

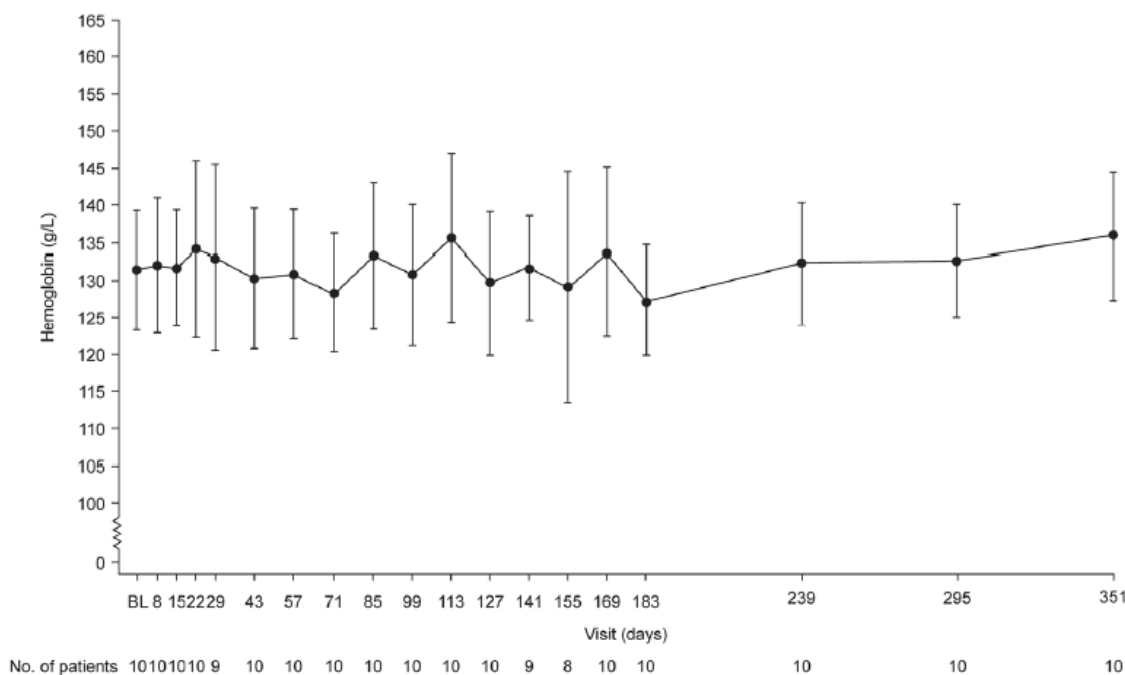


**Rysunek 16. Zmiana liczby płytek krwi**



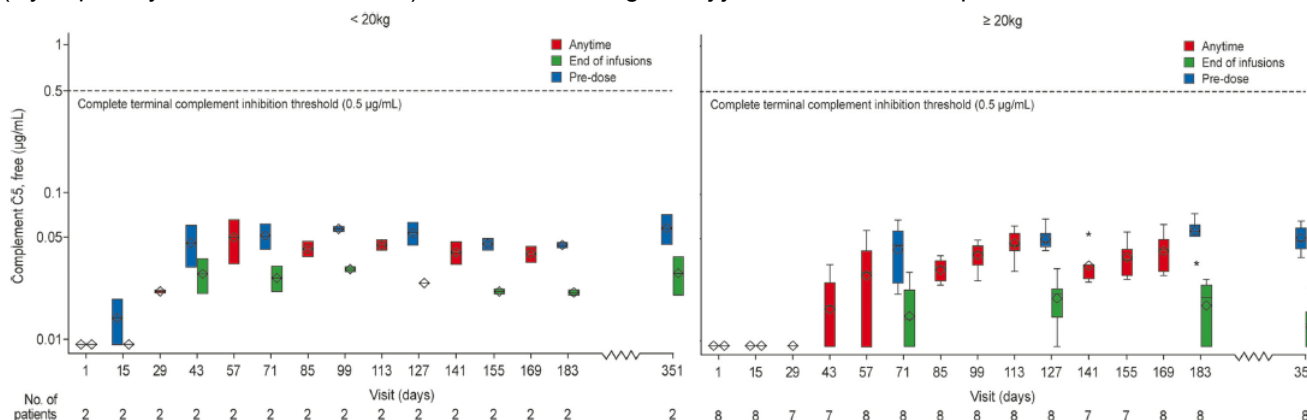
**Rysunek 17. Zmiana wartości LDH**





**Rysunek 18. Zmiana zawartości hemoglobiny;**

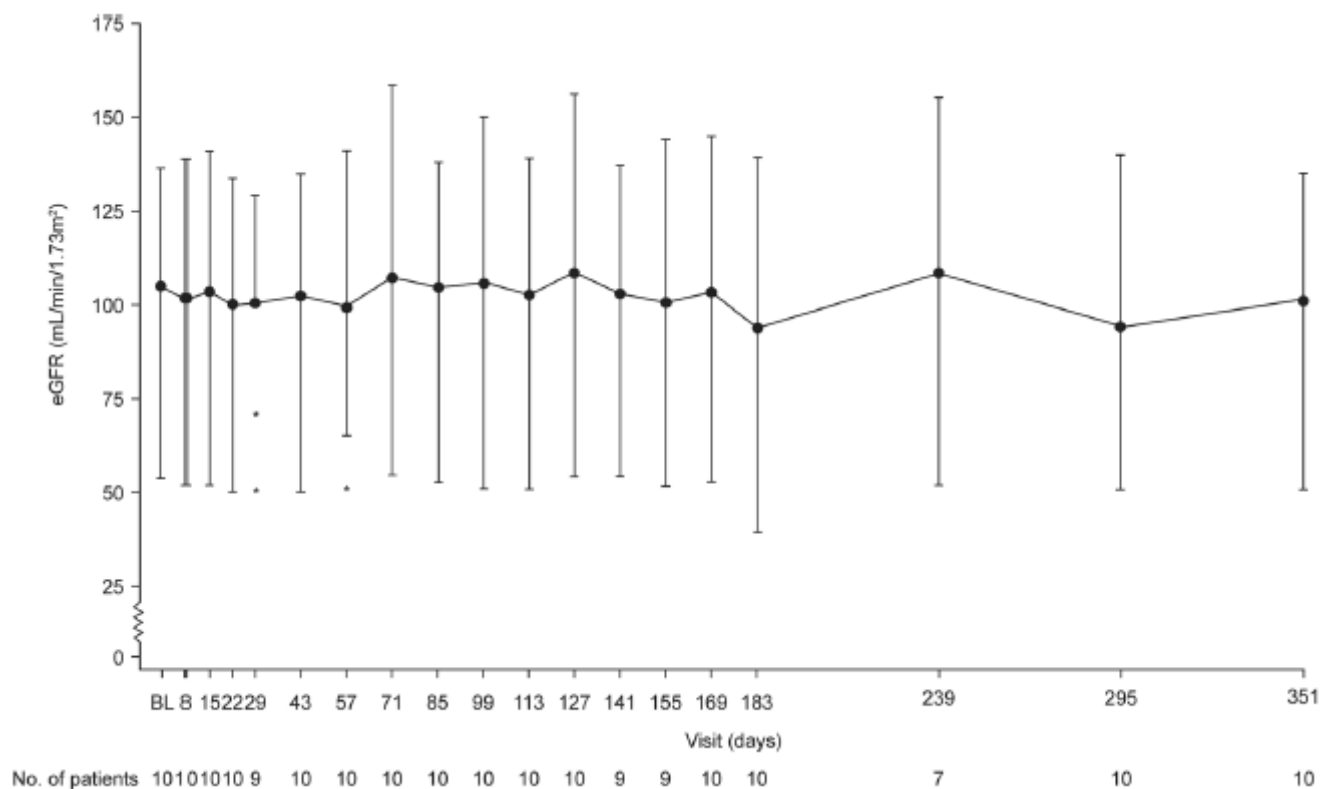
W kohorcie pacjentów leczonych wcześniej ekulizumabem parametry hematologiczne pozostawały stabilne (występowały nieznaczne wahania) zarówno w fazie głównej jak i w fazie follow-up.



**Rysunek 19. Wolne białko C5 w osoczu u pacjentów <20 kg oraz ≥20 kg – pacjenci leczeni EKU**

Na niebiesko przedstawiono wynik przed podaniem RAW, na zielono na koniec infuzji. Wyniki przedstawione na czerwono dotyczą przerwy między kolejnymi podaniami RAW. Przerwana pozioma linia oznacza poziom 0,5µg/ml

Stężenie wolnego białka C5 przez cały okres badania utrzymywało się znacznie poniżej poziomu 0,5 µg/ml. u wszystkich pacjentów. Zauważalne było stopniowe zwiększanie stężenia między kolejnymi podaniami RAW u pacjentów z masą ciała ≥20 kg. U żadnego z badanych nie zaobserwowano niekompletnej inhibicji białka C5.



Rysunek 20. Zmiana wartości eGFR

eGFR pozostał stabilny przez cały okres badania. Mediana wartości eGFR w momencie rozpoczęcia badania wynosiła 99,8 ml/min/1,72m<sup>2</sup> (zakres: 54,0; 136,5), w 26. tyg. 93,5 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (zakres: 40,0; 139,0), natomiast po 50 tyg. 104 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. U żadnego z pacjentów leczonych uprzednio ekulizumabem nie stosowano dializ w momencie włączenia do badania. Podczas trwania badania nie wystąpiła konieczność rozpoczęcia leczenia dializami u żadnego z pacjentów. W momencie rozpoczęcia leczenia rawulizumabem 80% chorych było w stadium 1 PChN, 10% chorych w stadium 2 i 10% chorych w stadium 3a. Po roku trwania badania u żadnego z chorych nie odnotowano zmiany stadium PChN.

## Bezpieczeństwo

Tabela 25. Zdarzenia niepożądane w badaniu ALXN-1210-aHUS-312 (%)

	Pacjenci nieleczeni EKU		Pacjenci leczeni EKU	
	N=21	liczba zdarzeń	N=10	liczba zdarzeń
<b>AEs</b>	21 (100)	369	10 (100,0)	66
<b>AEs związane z leczeniem</b>	10 (66,7)	33	2 (20,0)	4
<b>SAEs</b>	14	31	1 (10,0)	5
<b>zgony*</b>	0	0	0	0
<b>Najczęstsze zdarzenia niepożądane</b>				
<b>ból głowy</b>	7 (33,3)	19	-	-
<b>biegunka</b>	7 (33,3)	10	-	-
<b>wymioty</b>	7 (33,3)	25	-	-
<b>nadciśnienie</b>	6 (28,6)	8	-	-

	Pacjenci nieleczeni EKU		Pacjenci leczeni EKU	
	N=21	liczba zdarzeń	N=10	liczba zdarzeń
nudności	4 (19,0)	9	-	-
gorączka	10 (47,6)	22	-	-
kaszel	5 (23,8)	6	-	-
zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	7 (33,3)	13	-	-
ból brzucha	6 (28,6)	11	-	-
wysypka	4 (19,0)	5	-	-
wyciek z nosa	4 (19,0)	4	-	-
ból mięśni	4 (19,0)	7	-	-
zaparcia	4 (19,0)	8	-	-

Zdarzenia niepożądane zaobserwowano u wszystkich pacjentów włączonych do badania. Do najczęściej występujących AE u pacjentów nieleczonych wcześniej EKU zaliczały się gorączka, wymioty i ból głowy. W grupie pacjentów leczonych wcześniej EKU najczęstsze AE dotyczyły infekcji (zapalenie górnych dróg oddechowych, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, zapalenie ucha środkowego). Prawie połowa pacjentów nieleczonych EKU doświadczyła ciężkich zdarzeń niepożądanych, najczęściej: wirusowe zapalenie przewodu pokarmowego i ból brzucha. Nie odnotowano żadnych zgonów podczas trwania badania.

### Jakość życia

W badaniu aHUS-312 dokonano oceny jakości życia za pomocą skali FACIT-F. Oceny dokonano u 9 pacjentów powyżej 5 roku życia nieleczonych wcześniej EKU. Mediana wzrostu w 26. tyg. wynosiła 10,0 (zakres: 4,0; 48,0) i 9,0 (zakres: 3,0; 47,0) w tygodniu 50. W grupie leczonej wcześniej EKU wynik nie zmienił się znacznie względem wartości wyjściowej (50,0; zakres: 42,0 – 50,0).

### Porównanie RAW vs EKU (propensity scoring)

Wnioskodawca porównał wyniki uzyskane w badaniach jednoramiennych dla RAW opisanych z wynikami uzyskanymi w badaniach jednoramiennych oceniających skuteczność EKU we wnioskowanym wskazaniu. Wnioskodawca przeprowadził porównanie metodą propensity scoring polegającą na porównaniu parametrów między subpopulacjami o najmniejszym stopniu heterogeniczności. Szczegółowe wyniki badań dotyczących EKU włączonych do porównania pośredniego zostało przedstawione w AWA nr OT 4351.29.2016. Przetawione wyniki obejmują dane łączne pochodzące z badań ALXN-aHUS-311 i ALXN-aHUS-312 dla rawulizumabu oraz aHUS-C10-004, aHUS-C10-003 i aHUS-C08-002 dla ekulizumabu. Dane dotyczące skuteczności leczenia zostały przedstawione dla okresu obserwacji wynoszącego 26 tygodni.

Wnioskodawca przeprowadził analizę w 3 subpopulacjach pacjentów:

- dorosłych, którzy nie zostali poddani przeszczepieniu nerki,
- dorosłych, którzy zostali poddani przeszczepieniu nerki,
- dzieci, które nie zostały poddane przeszczepieniu nerki.

Ze względu na dobór metody porównania wielkość populacji może nie być wyrażona za pomocą liczb całkowitych.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[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]		[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 text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

#### 4.2.1. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.1.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

###### Wybrane informacje na podstawie ChPL Ultomiris

###### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi leku (występującymi bardzo często,  $\geq 1/10$ ) są: biegunka, nudności, wymioty, zapalenie nosa i gardła oraz ból głowy. Najcięższymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi u pacjentów w badaniach klinicznych są zakażenie meningokokowe i posocznica.

###### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Ultomiris

###### Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Ciężkie zakażenie meningokokowe ze względu na mechanizm działania rawulizumabu jego stosowanie zwiększa podatność pacjenta na zakażenie meningokokowe/posocznicę meningokokową (wywołane przez *Neisseria meningitidis*). Możliwe jest wystąpienie choroby meningokokowej wywołanej przez dowolną grupę serologiczną. W celu zmniejszenia ryzyka zakażenia konieczne jest zaszczepienie wszystkich pacjentów przeciwko

zakażeniom meningokokowym na co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia rawulizumabem, chyba że ryzyko związane z opóźnieniem leczenia rawulizumabem przeważa nad ryzykiem związanym z wystąpieniem zakażenia meningokokowego. Pacjentom, u których rozpoczęto leczenie rawulizumabem wcześniej niż po 2 tygodniach od momentu zaszczepienia przeciwko meningokokom, należy podawać zapobiegawczo odpowiednie antybiotyki przez 2 tygodnie od momentu zaszczepienia. W zapobieganiu zakażeniom często występującymi chorobotwórczymi grupami serologicznymi meningokoków zaleca się szczepionki przeciwko grupom serologicznym A, C, Y, W 135 i B, jeśli są dostępne. Pacjenci muszą zostać zaszczepieni lub ponownie zaszczepieni zgodnie z aktualnymi krajowymi wytycznymi w zakresie stosowania szczepionek. Jeśli u pacjenta dokonywana jest zmiana leczenia z ekulizumabu, lekarz powinien sprawdzić, czy pacjent ma aktualne szczepienie przeciwko meningokokom według krajowych wytycznych w zakresie stosowania szczepionek.

Szczepienie może nie być wystarczające do uniknięcia zakażenia meningokokowego. Należy przestrzegać oficjalnych zaleceń dotyczących odpowiedniego stosowania leków przeciwbakteryjnych. U pacjentów leczonych rawulizumabem zgłaszano występowanie ciężkich przypadków zakażenia meningokokowego/posocznicy meningokokowej. U pacjentów leczonych innymi inhibitorami końcowej fazy aktywacji dopełniacza zgłaszano występowanie ciężkich lub śmiertelnych przypadków zakażenia meningokokowego/posocznicy meningokokowej. Każdego pacjenta należy monitorować w celu wykrycia wczesnych objawów zakażenia meningokokowego i posocznicy meningokokowej. Jeśli podejrzewa się zakażenie, należy niezwłocznie wykonać badania i zastosować leczenie odpowiednimi antybiotykami. Pacjenta należy poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych zakażenia, a także o konieczności podjęcia działań celem niezwłocznego otrzymania pomocy lekarskiej. Lekarz powinien wręczyć pacjentowi broszurę dla pacjenta oraz kartę bezpieczeństwa pacjenta.

### Szczepienia

Przed rozpoczęciem leczenia rawulizumabem zaleca się rozpoczęcie szczepień pacjentów z PNH i aHUS zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień.

Szczepienie może powodować dalszą aktywację dopełniacza, co z kolei może, u pacjentów z chorobami wyzwalanymi przez dopełniacz, w tym z PNH i aHUS, prowadzić do nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby podstawowej, takich jak hemoliza. Dlatego po wykonaniu zalecanego szczepienia należy ściśle monitorować pacjentów pod kątem objawów chorobowych.

Pacjenci w wieku poniżej 18 lat muszą zostać zaszczepieni przeciwko zakażeniom wywołanym przez bakterie *Haemophilus influenzae* i pneumokoki, przy czym w każdej grupie wiekowej należy się ściśle stosować do krajowych zaleceń dotyczących szczepień.

### Inne zakażenia układowe

Należy zachować ostrożność podczas podawania rawulizumabu pacjentom z czynnymi zakażeniami układowymi. Rawulizumab hamuje końcową fazę aktywacji dopełniacza, dlatego pacjenci mogą być bardziej podatni na zakażenia wywołane przez gatunki z rodzaju *Neisseria* i bakterie otoczkowe. Zgłaszano ciężkie zakażenia gatunkami z rodzaju *Neisseria* (innymi niż *Neisseria meningitidis*), w tym rozsiane zakażenia gonokokowe.

Pacjentom należy udostępnić informacje znajdujące się w ulotce dla pacjenta w celu zwiększenia ich wiedzy o możliwych ciężkich zakażeniach oraz ich objawach przedmiotowych i podmiotowych. Lekarze powinni informować pacjentów o sposobach zapobiegania rzeżączce.

### Reakcje na infuzję

Podanie produktu rawulizumabu może wywołać reakcje na infuzję. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z PNH i aHUS u 4 z 296 pacjentów z PNH i 4 z 89 pacjentów z aHUS wystąpiły reakcje na infuzję (np. ból w dolnej części pleców, spadek ciśnienia tętniczego, podwyższenie ciśnienia tętniczego, dyskomfort w kończynach, nadwrażliwość na lek [reakcja alergiczna] i zaburzenia smaku), które miały łagodne nasilenie i przejściowy charakter. W przypadku wystąpienia reakcji na infuzję należy przerwać infuzję rawulizumabu i wdrożyć odpowiednie środki wspomagające w przypadku wystąpienia objawów niestabilności układu sercowo-naczyniowego lub niewydolności układu oddechowego.

### Przerwanie leczenia u pacjentów z aHUS

Brak jest danych dotyczących swoiście przerwania leczenia rawulizumabem. W długoterminowym, prospektywnym badaniu obserwacyjnym przerwanie leczenia inhibitorem białka dopełniacza C5 (ekulizumabem) skutkowało 13,5-krotnie wyższą częstością nawrotów TMA i wiązało się z trendem w kierunku zmniejszonej czynności nerek w porównaniu z pacjentami kontynuującymi leczenie. Jeśli u pacjentów konieczne jest przerwanie leczenia rawulizumabem, należy ich na bieżąco dokładnie monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych TMA. Monitorowanie może jednak okazać się niewystarczające, aby

przewidzieć ciężkie powikłania w postaci TMA lub im zapobiec. Powikłania w postaci TMA po przerwaniu leczenia można rozpoznać na podstawie obecności dowolnego z poniższych objawów:

- Jednoczesne występowanie co najmniej dwóch z następujących wyników badań laboratoryjnych: zmniejszenie liczby płytek krwi o co najmniej 25% w porównaniu z wartością początkową lub maksymalną liczbą płytek krwi podczas leczenia rawulizumabem; zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy o co najmniej 25% w porównaniu z wartością początkową lub wartością minimalną obserwowaną podczas leczenia rawulizumabem; zwiększenie aktywności LDH w surowicy o co najmniej 25% w porównaniu z wartością początkową lub wartością minimalną obserwowaną podczas leczenia rawulizumabem (wyniki należy potwierdzić drugim pomiarem).
- Dowolny z następujących objawów TMA: zmiana stanu psychicznego lub drgawki bądź inne pozanerkowe objawy TMA, w tym nieprawidłowości układu sercowo-naczyniowego, zapalenie osierdzia, objawy ze strony układu pokarmowego/biegunka lub zakrzepica.

Jeśli powikłania w postaci TMA wystąpią po przerwaniu leczenia rawulizumabem, należy rozważyć wznowienie leczenia rawulizumabem, zaczynając od dawki nasycającej, a następnie stosując dawki podtrzymujące Zawartość sodu

Ultomiris 300 mg/3 ml i 1100 mg/11 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Po rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) produkt leczniczy zawiera 0,18 g sodu w 72 ml w przypadku dawki maksymalnej, co odpowiada 9,1% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Po rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) produkt leczniczy zawiera 2,65 g sodu w 720 ml w przypadku dawki maksymalnej, co odpowiada 133% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

### Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie WHO

Na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii lekiem Ultomiris. Dotychczas działania niepożądane zostały zgłoszone u 859 pacjentów. 768 (89%) pochodziło z Ameryki Północnej i Południowej, 89 (10%) z Europy. Najwięcej działań zareportowano w 2019 roku - 484. Na rok 2020 do tej pory zarejestrowano ich 277, w tym roku 98. Większość zgłaszano u kobiet (54%).

**Tabela 45. Zestawienie wybranych działań niepożądanych po zastosowaniu leku Ultomiris wg WHO**

Działanie niepożądane leku		Całkowita liczba działań niepożądanych
<b>Zaburzenia ogólne i działania wynikające z drogi podania</b>		<b>328</b>
	zmęczenie	121
	złe samopoczucie	43
	gorączka	22
	astenia, niemoc	21
	brak skuteczności leku	21
<b>Diagnostyczne</b>		<b>207</b>
	obniżona hemoglobina	96
	podwyższony poziom LDH	44
	obniżony poziom płytek krwi	22
<b>Zaburzenia systemu nerwowego</b>		<b>186</b>
	bóle głowy	121
	zawroty głowy	17
	senność	13

Działanie niepożądane leku		Całkowita liczba działań niepożądanych
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>		<b>120</b>
	nudności	48
	bóle brzucha	27
	biegunka	19
<b>Infekcje</b>		<b>113</b>
	zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	16
	COVID-19	13
	infekcja Neisseria/meningokokowe zapalenie opon mózgowych/infekcja i sepsa meningokokowa	1
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>		<b>106</b>
	bóle pleców	37
	bóle stawów	19
	bóle kończyn	17
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>		<b>101</b>
	reakcje związane z infuzją	18
	użycie poza wskazaniami	16
	narażenie podczas ciąży	9

Źródło: baza VigiAccess (<http://www.vigiaccess.org/>)

#### 4.2.1.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Na dzień 27.05.2021 r. nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa, które nie zostałyby uwzględnione w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego Ultomiris.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę było określenie opłacalności stosowania w Polsce rawulizumabu (Ultomiris) w leczeniu chorych z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym. Przedstawiono analizę minimalizacji kosztów porównującą stosowanie rawulizumabu (RAW) i ekulizumabu (EKU) w dożywotnim horyzoncie czasowym, z perspektywy NFZ (tożsama ze wspólną). Strukturę modelu przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 21. Struktura modelu wnioskodawcy

#### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Uwzględnione koszty

Koszty leków, przepisania i podania leków, kwalifikacji do programu oraz diagnostyki i monitorowania.

##### Dyskontowanie

W analizie podstawowej 3,5% dla efektów, 5% dla kosztów.



## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 46. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy

Parametr	RAW	EKU
<b>Dzieci</b>		
Koszt leczenia [zł]	██████████	██████████
Koszt inkrementalny [zł]	██████████	
<b>Dorośli</b>		
Koszt leczenia [zł]	██████████	██████████
Koszt inkrementalny [zł]	██████████	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie RAW jest ██████████ od terapii EKU. W populacji dzieci różnica kosztów wyniosła ██████████ mln zł, w populacji dorosłych ██████████ mln zł ██████████.

### 5.2.1. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca oszacował ceny zbytu netto leku Ultomiris, przy których koszt inkrementalny wynosi zero. W populacji dzieci cena ta wynosi ██████████ zł, w populacji dorosłych ██████████. Urzędowe ceny zbytu wynoszą odpowiednio ██████████ zł. Z uwagi na brak badań RCT dowodzących wyższości RAW nad EKU, zachodzą okoliczności opisane w art. 13 UoR.

### 5.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Przedstawiono jednokierunkową analizę wrażliwości, w której testowano takie zmiany jak średni wiek pacjentów, czas do dyskontynuacji czy alternatywną wartość kosztu podania leku (łącznie 25 scenariuszy). ██████████

██████████ Analiza wrażliwości prawidłowa.

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 47. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Wydaje się, że RAW powinien zostać porównany również z plazmaferezami i podawaniem świeżo mrożonego osocza (patrz rozdział 3.6. <i>Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę</i> )
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywni
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	nd	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przedstawiono jednokierunkową analizę wrażliwości

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna, typ i podstawowa struktura modelu oraz długość horyzontu czasowego prawidłowe. Wydaje się, że RAW powinien zostać porównany również z plazmaferezami i podawaniem świeżo mrożonego osocza (patrz rozdział 3.6. *Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę*).

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Analizy aktualne na dzień złożenia wniosku.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną i dołączył raport z walidacji. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

W ramach walidacji zewnętrznej wnioskodawca opisał wyniki badania obserwacyjnego Menne 2019, jednak bez porównania z wynikami uzyskanymi w modelu. Należy zwrócić uwagę, że zgodnie z wytycznych AOTMiT walidacja zewnętrzna modelu „odnosi się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi i może polegać np. na porównaniu pośrednich danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań (jeśli takie istnieją). Model powinien być weryfikowalny, tak aby można w przyszłości porównać wygenerowane w modelu wyniki (zużycie zasobów, zdarzenia generujące koszty lub inne jednostki naturalne) z danymi pochodzącymi z zasobów informatycznych płatnika publicznego lub też innych źródeł danych (rzeczywistej praktyki klinicznej, rejestrów medycznych, rejestrów kosztowych itp)”<sup>7</sup>.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

## 5.4. Komentarz Agencji

Nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych oceniających wnioskowaną technologię.

---

<sup>7</sup> Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), AOTMiT 2016, s. 38, [https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT-1.pdf](https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf)

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem przedłożonej przez wnioskodawcę analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Ultomiris (rawulizumab) w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) u dorosłych oraz dzieci o masie ciała co najmniej 10 kg: którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami układu dopełniacza lub u których stosowano ekulizumab przez co najmniej 3 miesiące i wykazano odpowiedź kliniczną. W ramach AWB wnioskodawcy oceniono również etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji.

#### Perspektywa

Wnioskodawca wykonał analizę wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Perspektywa wspólna, obejmująca perspektywę NFZ i pacjenta, ze względu na tożsamość ponoszonych kosztów została pominięta.

#### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

#### Scenariusze i warianty

Analiza uwzględnia scenariusz istniejący, w którym leczenie pacjentów z aHUS odbywa się w ramach programu lekowego wykorzystującego ekulizumab (B.95. leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D 59.3)). Przyjęty przez wnioskodawcę scenariusz nowy dotyczy włączenia do refundacji rawulizumabu w ramach proponowanego programu lekowego. Wnioskodawca proponuje utworzenie odrębnej grupy limitowej dla rawulizumabu, argumentację przedstawia w załączniku (8.1. *Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej AWB wnioskodawcy*). Dyskusja analityków Agencji dotycząca grup limitowych została przedstawiona w rozdziale 3.1.2.3 *Ocena analityków Agencji* dotyczącego warunków objęcia refundacją oraz w ramach sprawy powiązanej OT.4231.1.2021 Ultomiris w PNH.

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 warianty, zależne od szacowanej wielkości populacji docelowej.

#### Analiza wrażliwości

Poza analizą podstawową wnioskodawca przeprowadził również analizę wrażliwości dla charakterystyki populacji docelowej oraz kluczowych parametrów uwzględnianych w niniejszej analizie.

### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Populacja



Należy mieć na uwadze, że zgodnie z raportem OT.4231.1.2021 liczbę chorych na PNH w Polsce oszacowano na 106-114 pacjentów, z których 57 jest już leczonych w programie, z kolei dane NFZ wskazują, że w latach

2015-2020 zidentyfikowano 283 pacjentów, u których zdiagnozowano aHUS, z których 54 jest już leczonych w programie. W związku z czym należy uznać, że faktyczna populacja docelowa, w której technologia wnioskowana może być zastosowana wynosi około 400 pacjentów ( [redacted] więcej niż wskazuje analiza dokonana przez wnioskodawcę).

### Udziały

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Należy mieć na uwadze, że osiągnięcie w populacji pacjentów z aHUS udziału na poziomie 100% jest niemożliwe ze względu na różnice wskaźników rejestracyjnych i refundacyjnych. Produkt leczniczy Soliris jest zarejestrowany dla pacjentów od 5 kg masy ciała, w przypadku produktu Ultomiris – pacjenci od 10 kg masy ciała. Przeprowadzona analiza rzeczywistej praktyki klinicznej przez analityków Agencji wykazała, że pacjenci między 5-10 kg masy ciała stanowią 7,95% populacji ogólnej leczonej ekulizumabem oraz 10,29% populacji pediatrycznej. W związku z powyższym, część populacji docelowej nadal będzie korzystać z ekulizumabu, udział rawulizumabu maksymalnie może wynosić 92%.

### Koszty

W AWB wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów: koszty leków; przepisania i podania; diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia. Koszty szczepień przeciw meningokokom, leczenia działań/zdarzeń niepożądanych uznano za nieróżniące.

Koszty rawulizumabu przyjęto zgodnie ze złożonym wnioskiem, ekulizumabu zgodnie z obwieszczeniem (włączając w to obwieszczenie MZ z dnia 21 kwietnia 2021 r).

[redacted]

W analizie przyjęto, koszt podania jako odpowiednie świadczenia hospitalizacji będą przyporządkowane chorym w zależności od ich wieku. Wycena świadczenia hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu wynosi 486,74 zł, natomiast hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci 540,80 zł.

W analizie podstawowej uwzględniono również koszt kwalifikacji do programu lekowego w wysokości 338,00 zł zgodnie z obowiązującym zarządzeniem Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.

[redacted]

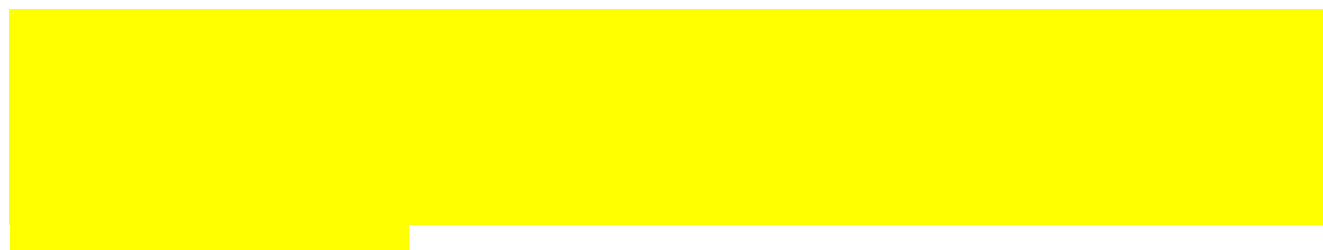
## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, stosujący technologię w scenariuszu istniejącym		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		


Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [zł]

Wariant	Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>		
minimalny		
prawdopodobny		
maksymalny		
<b>Scenariusz nowy</b>		
minimalny		
prawdopodobny		
maksymalny		
<b>Koszty rawulizumabu</b>		
minimalny		
prawdopodobny		
maksymalny		
<b>Koszty inkrementalne</b>		
minimalny		
prawdopodobny		
maksymalny		



### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 51. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	opis na jakiej podstawie oszacowano liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie wnioskowaną technologią u których stosowano ekulizumab przez co najmniej 3 miesiące i wykazano odpowiedź kliniczną, mając na uwadze przybliżoną roczną zapadalność oraz dotychczasowe dane jest wystarczający, nie uzasadniono braku próby oszacowania populacji pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami układu dopełniacza a będą spełniać kryteria włączenia
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	horyzont analizy zgodny z wymaganiami ustawowymi oraz Rozporządzeniem MZ
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	NIE	na dzień złożenia wniosku nie było dostępnych bardziej aktualnych danych, dane kosztowe zaczerpnięto z analizy ekonomicznej, przedstawionej w rozdziale 5 <i>Analiza ekonomiczna</i> niniejszego opracowania nie przedstawiono kosztów ponoszonych przez płatnika dla pacjentów z aHUS leczonych standardem opieki – plazmaferezy oraz wlewy świeżo mrożonego osocza
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	założenia zostały przyjęte przez wnioskodawcę arbitralnie, nie odnaleziono właściwego uzasadnienia, 
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	komparatorem w AKL oraz AE wnioskodawcy jest refundowany obecnie ekulizumab, który stosowany jest również przez dzieci o masie ciała z przedziału 5-10 kg nieuwzględnionych przez wnioskodawcę w AWB wnioskodawca nie uwzględnił dodatkowych komparatorów stanowiących leczenie standardowe pacjentów z aHUS – plazmaferezy i wlewy świeżo mrożonego osocza
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	dane dotyczące praktyki klinicznej pozyskane od NFZ zostały przedstawione w rozdziale 3.3 <i>Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej</i>
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	założenia wnioskodawcy są spójne z wskazywanym we wniosku poziomem sprzedaży
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	rozdział 3.1.2 <i>Wnioskowane warunki objęcia refundacją</i>
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	NIE	rozdział 3.1.2 <i>Wnioskowane warunki objęcia refundacją</i>
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	?	przeprowadzono analizę wrażliwości (analizy scenariuszy) szczegóły przedstawiono w rozdziale 6.3.2 <i>Wyniki analiz wrażliwości</i> przyjęte zakresy zmienności oraz wybór testowanych parametrów były ograniczone, co może przekładać się na wnioskowanie dotyczące stabilności wyników



### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzono również czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie AWB.

#### Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

- proporcję pomiędzy chorymi nieleczonymi a leczonymi wcześniej EKU (jednakową dla obu rozpatrywanych kohort, tj., dorosłych oraz dzieci i młodzieży) określono na podstawie AWA Soliris 2016, w którym zawarto opinię Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie Nefrologii Dziecięcej o liczbach chorych mogących zostać włączonych do leczenia EKU w ramach Programu lekowego B.95 Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS);
- ograniczenie wiąże się z oparciem analizy dla porównania wnioskowanej technologii medycznej z komparatorem na wynikach ewaluacji techniką statystyczną propensity score matching (PSM). Należy jednak mieć na uwadze fakt, że porównanie bezpośrednie jak i pośrednie technologii medycznych nie było możliwe (AKL).

#### Ograniczenia wskazane przez analityków:

- oszacowania populacji docelowej według wnioskodawcy opierają się o pacjentów leczonych w ramach obecnie funkcjonującego programu lekowego leczenia atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego ekulizumabem, uwagę zwraca fakt, że zdaniem wnioskodawcy w drugim roku obowiązywania decyzji refundacyjnej populacja objęta finansowaniem rawulizumabu będzie równa całkowitej populacji z rozpoznaniem aHUS w Polsce ([Redacted]). Przyjęcie takiego założenia nie jest zasadne, biorąc pod uwagę dane uzyskane od NFZ populacja została niedoszacowana. Zgodnie z uzyskanymi danymi na obecną chwilę leczonych jest 54 pacjentów, a rozpoznanych w ciągu ostatnich 5 lat zostało około 300;
- nie uzasadniono braku próby oszacowania populacji pacjentów stanowiących część wnioskowanego wskazania, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami układu dopełniacza a będą spełniać kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego – oszacowania dokonano na podstawie danych pochodzących ze sprawozdań NFZ dotyczących liczby chorych leczonych ekulizumabem;
- wnioskodawca w piśmie OT.4231.22.2021.DPM.14 dotyczącym stwierdzonych niezgodności analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją został poinformowany że decyzja refundacyjna dla leku Soliris w aHUS wygasa z końcem br., zatem może dojść do sytuacji, w której zamiast leku Ultomiris będą stosowane plazmaferazy oraz wlewy świeżo mrożonego osocza, mimo to w ramach uzupełnienia nie uwzględniono dodatkowych komparatorów oraz nie przedstawiono kosztów ponoszonych przez płatnika na rzecz pacjentów z aHUS leczonych standardem opieki;
- założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków nie zostały dobrze uzasadnione w AWB, wnioskodawca wskazuje na podobną skuteczność kliniczną rawulizumabu do ekulizumabu oraz poprawę komfortu związaną z rzadszym odbywaniem wizyt, jednak wnioskodawca nie uwzględnił populacji pediatrycznej z przedziału masy ciała 5-10 kg, których udział wzrasta z roku na rok i stanowi 10% dzieci leczonych w programie dla ekulizumabu oraz 8% całkowitej populacji włączonej do programu;
- wnioskodawca nie przedstawił właściwego uzasadnienia dla kwalifikacji rawulizumabu do nowej grupy limitowej, szczegóły zostały omówione w rozdziale 3.1.2.3 *Ocena analityków Agencji* dotyczącym wnioskowanych warunków objęcia refundacją.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Analizę wrażliwości wnioskodawcy przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla większości parametrów przeprowadzono analizę wartości skrajnych, która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych. W analizie wrażliwości uwzględniono ponadto alternatywne założenia dla modelowania krzywej wejścia chorych do leczenia i ustalenia się równowagi rynkowej (analiza scenariuszy). Wnioskowanie z analizy nie zmienia się dla żadnego z rozpatrywanych scenariuszy.

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]. Należy zwrócić uwagę, że przyjęte założenia do testowania scenariuszy w ramach analizy wrażliwości w przypadku udziałów rawulizumabu jest nieuprawnione z uwagi na rzeczywisty rozkład masy ciała w populacji leczonej w programie lekowym dla ekulizumabu. Zasadne byłoby również zaprojektowanie modelu umożliwiającego na wprowadzenie innych danych dotyczących populacji docelowej, która w tym przypadku została istotnie niedoszacowana przez wnioskodawcę.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Analiza weryfikacyjna wykazała, że przyjęte założenia wymagałyby modyfikacji i/lub głębszego zbadania w oparciu o szczegółowe dane pozyskane w toku prac od NFZ jako badanie rzeczywistej praktyki klinicznej.

W toku prac nad AWA zweryfikowano zmianę wyniku analizy podstawowej uwzględniając dane z rzeczywistej praktyki klinicznej. W parametrach wejściowych zmieniono wiek wejścia pacjentów do modelu w grupie dzieci i dorosłych, rzeczywistą liczbę chorych leczonych lekiem Soliris, odsetki chorych w poszczególnych przedziałach masy ciała, czas do dyskontynuacji leczenia oraz możliwy maksymalny udział leku Ultomiris.

Uzasadnieniem dla przyjęcia większości parametrów były dane NFZ poza modyfikacją udziałów leku Ultomiris. W związku z faktem, że wnioskowane wskazanie, zgodnie z zarejestrowanym obejmuje pacjentów powyżej 10 kg masy ciała, należy zwrócić uwagę, że w całkowitej populacji leczonej w programie lekowym ekulizumabem trzech pacjentów miało masę ciała z przedziału 5-10 kg, u jednego pacjenta w trakcie leczenia masa ciała zmieniła się z przedziału 5-10 kg na 10-20 kg, w związku z czym 8% populacji leczonej to pacjenci, którzy w celu leczenia aHUS będą przyjmować ekulizumab, przez co maksymalny udział rawulizumabu nie może przekraczać 92% w oparciu o aktualne dane rzeczywistej praktyki klinicznej.

Do obliczeń zastosowano następujące wartości przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 52. Parametry wejściowe do obliczeń własnych Agencji**

Parametr	Wartość parametru w analizie podstawowej wnioskodawcy	Proponowana wartość parametru do analizy podstawowej
wiek wejścia do modelu - dzieci (lata)	■	5,45
wiek wejścia do modelu - dorośli (lata)	■	32,56
Odsetek chorych z masą ciała między 10 a <20 kg (dzieci) - RAW	■	46%
Odsetek chorych z masą ciała między 20 a <30 kg (dzieci) - RAW	■	17%
Odsetek chorych z masą ciała między 30 a <40 kg (dzieci) - RAW	■	21%
Odsetek chorych z masą ciała między 40 a <60 kg (dzieci) - RAW	■	16%
Odsetek chorych z masą ciała między 60 a <100 kg (dzieci) - RAW	■	0%
Odsetek chorych z masą ciała $\geq 100$ kg (dzieci) - RAW	■	0%
Odsetek chorych z masą ciała między 10 a <20 kg (dzieci) - EKU	■	47%
Odsetek chorych z masą ciała między 20 a <30 kg (dzieci) - EKU	■	16%
Odsetek chorych z masą ciała między 30 a <40 kg (dzieci) - EKU	■	21%
Odsetek chorych z masą ciała powyżej 40 kg (dzieci) - EKU	■	16%
Czas do dyskontynuacji (lata) - dzieci	■	1,01
Czas do dyskontynuacji (lata) - dorośli	■	0,49
Odsetek dzieci w całkowitej populacji leczonej w Programie lekowym leczenia aHUS	■	77%
Odsetek dorosłych w całkowitej populacji leczonej w Programie lekowym leczenia aHUS	■	23%
Udziały leku Ultomiris® w II roku refundacji	■	92,0%

Oszacowane wartości zostały wprowadzone do dostarczonego przez wnioskodawcę modelu w arkuszu elektronicznym (kalkulacyjnym) umożliwiającym dokonanie wszystkich obliczeń, obliczenia przeprowadzono w perspektywie płatnika publicznego w wariantcie najbardziej prawdopodobnym.

Wyniki przeprowadzonych przez analityków Agencji obliczeń zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 53. Wyniki AWB po wprowadzeniu modyfikacji przez analityków Agencji [zł]**

Wyniki wnioskodawcy		Wyniki po wprowadzeniu modyfikacji	
Wynik inkrementalny w wariantcie najbardziej prawdopodobnym – analiza podstawowa			
1 rok	2 rok	1 rok	2 rok
Różnica:			

W związku z czym należy uznać, że analiza przeprowadzona przez wnioskodawcę charakteryzuje się wysoką wiarygodnością oszacowań w odniesieniu do danych pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej leczenia atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego przy założeniu realizacji wskazania dotyczącego pacjentów, u których stosowano ekulizumab przez co najmniej 3 miesiące i wykazano odpowiedź kliniczną. Część wskazania dotyczącego pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami nie została zrealizowana w ramach AWB, przez co ocena wyniku inkrementalnego wskazuje na niedoszacowanie.

Przeprowadzono również obliczenia dla modelu podstawowego wnioskodawcy uwzględniające poziom oszacowanej przez analityków Agencji urzędowej cena zbytu RAW, przy której koszt terapii RAW jest nie wyższy niż koszt terapii EKU w przypadku leczenia przewlekłej nocnej hemoglobinurii (PNH) i wyniósł

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie wpływu na budżet oszacowano, że objęcie refundacją produktu leczniczego Ultomiris spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego. W związku z tym, zgodnie z wymogami art. 25 pkt 14 lit. c ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w uzupełnieniu analizy wpływu na budżet wykonano analizę racjonalizacyjną.

[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]

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Trzech ekspertów zgłosiło uwagi do zapisów programu lekowego. Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 55. Uwagi do proponowanych zapisów programu lekowego, opinie ankietowanych ekspertów

Część programu	dr Dariusz Woszczyk Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
<b>Kryteria kwalifikacji</b>	Istotne wydaje się zapewnienie możliwie wysokiej gotowości Zespołu Koordynacyjnego do akceptacji zgłaszanych pacjentów, aby opóźnienie rozpoczęcia leczenia nie skutkowało pogorszeniem efektów tej wyjątkowo kosztownej terapii.	-	Prawidłowo napisane
<b>Badania przy kwalifikacji do leczenia</b>	Oznaczenie aktywności ADAMTS13 powinno być usprawnione i uwiarygodnione poprzez wskazanie referencyjnego laboratorium w Polsce.	<p>podpunkt 10) należy uzupełnić badania o czynnik H, czynnik B, homocysteinę, MCP</p> <p>podpunkt 4) należy uzupełnić badania o czynnik H, B, homocysteinę, MCP</p> <p>1.2 podpunkt 5) Warunkiem przejścia z ekuizumabu na rawulizumab powinno być stwierdzenie skuteczności poprzednio stosowanego ekulizumabu – oznacza to, że pacjent jest w remisji aktywnych objawów chorobowych (nie ma wymienionych w podpunkcie objawów) i ma niski CH50. Jeśli ma objawy związane z mikroangiopatią naczyńnicową oznacza to, że nie zareagował na leczenie i nie kwalifikuje się do dalszego leczenia. W związku z powyższym proponuję wprowadzić zapis, że występowanie/utrzymywanie objawów m kroangiopatii naczyńnicowej jest przeciwwskazaniem do zastosowania Rawulizumabu</p>	<p>1.2 podpunkt 5) Nie widzę uzasadnienia wykonywania wymienionych badań. Warunkiem przejścia z ekuizumabu na rawulizumab jest stwierdzenie skuteczności poprzednio stosowanego ekulizumabu – oznacza to, że pacjent jest w remisji objawów chorobowych (nie ma wymienionych w podpunkcie objawów) i ma niski CH50. Jeśli ma inne objawy związane z mikroangiopatią naczyńnicową oznacza to, że nie zareagował na leczenie i nie kwalifikuje się do dalszego leczenia anty C5.</p>
<b>Monitorowanie skuteczności leczenia</b>	Brak uwag	<p>Weryfikowanie skuteczności leczenia przez Zespół koordynacyjny co 6 miesięcy.</p> <p>p-ciała anty H powinny być w pierwszych 26 tygodniach monitorowane co najmniej 1 raz na 3 miesiące, dopiero od 52 tygodnia można wydłużyć odstęp oznaczenia p-ciał do raz na 6 miesięcy (24 tyg.)</p>	p-ciałą anty H powinny być w pierwszych 26 tygodniach monitorowane co najmniej 1 na 3 miesiące, dopiero od 26 tygodnia można wydłużyć odstęp oznaczenia p-ciał do raz na 6 miesięcy (24 tyg.)
<b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania leku</b>	Brak uwag	<p>Dawkowanie uzupełnić o zapis:</p> <p>Zmiana dawkowania możliwa na podstawie uchwały Zespołu Koordynacyjnego na podstawie wyników badań monitorujących.</p>	brak
<b>Czas leczenia w programie</b>	Brak uwag	<p>W punkcie 2. Określenie czasu leczenia w programie dopisać:</p> <p>Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia co 6 miesięcy odbywa się w oparciu o</p>	Dobrze napisane

Część programu	dr Dariusz Woszczyk Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii	[REDACTED]	[REDACTED]
		<p>ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii.</p> <p>Podpunkt 2) powinien mieć brzmienie: Po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia ośrodek prowadzący występuje do Zespołu Koordynacyjnego z wnioskiem o kontynuację lub zawieszenie leczenia z uzupełnieniem wyników badań układu dopełniacza i badań genetycznych; zawieszenie leczenia w każdym czasie wymaga zgłoszenia przez ośrodek leczący i akceptacji przez Zespół.</p> <p>Punkt 5) powinien mieć brzmienie: Chorzy, u których wystąpi nawrót choroby rozpoznany na podstawie kryteriów włączenia punkt 1.1, będą ponownie kwalifikowani do podawania ekulizumabu na podstawie zgłoszenia lekarza prowadzącego do SMPT</p>	
Kryteria wyłączenia	Brak uwag	-	Dobrze napisane

#### Dodatkowe uwagi:

- [REDACTED] zwracają uwagę na potrzebę zamieszczenia w programie lekowym zapisu pozwalającego Zespołowi Koordynującemu dokonywać kwalifikacji do programu lekowego oraz weryfikacji skuteczności leczenia co 6 miesięcy na podstawie oceny stanu klinicznego pacjenta i skuteczności terapii. Taki zapis umożliwiłby członkom Zespołu Koordynacyjnego dokonać oceny efektywności zastosowanej terapii na podstawie jednolitych danych zawartych w systemie SMPT. [REDACTED] podkreśla, iż wyżej wymienione okresowe oceny (po 6 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy-12 miesięcy) ułatwiłyby Zespołowi Koordynującemu podjąć decyzję również o możliwość czasowego przerwania udziału w programie. [REDACTED] podkreśla, iż mimo braku zaleceń i zapisu w ChPL dotyczącego stosowania ekulizumabu/rawulizumabu przez całe życie, istnieją coraz odważniejsze próby ich czasowego odstawienia, szczególnie u dorosłych chorych. Aby przerwać leczenie po 6 miesiącach lub później (punkt 2. Określenie czasu leczenia w programie) niezbędne jest uzyskanie pełnych danych z specjalistycznych badań układu dopełniacza (czynniki H, czynniki B, MCP, homocysteina, C5b-9), regularnego monitorowania stężenia przeciwciał anty H (raz na 3 miesiące, od 52 tygodnia raz na 12 miesięcy) oraz pełnego wyniku badania genetycznego (NGS/WES oraz MPLA). W programie lekowym uwzględniono również zapis dotyczący monitorowania w trakcie czasowego przerwania leczenia jak i możliwości natychmiastowego powrotu do programu przy nawrocie aZHM bez konieczności ponownej kwalifikacji.
- [REDACTED] zwracają uwagę, iż w programie lekowym powinien znaleźć się także zapis pozwalający Zespołowi Koordynującemu dokonywać modyfikacji dawki lub odstępów czasów pomiędzy dawkami na podstawie stanu klinicznego pacjenta i skuteczności terapii. Związane jest to z zależnością masy ciała pacjentów i dawkowania rawulizumabu.
- [REDACTED] proponuje, by rozważyć ponoszenie przez podmiot odpowiedzialny kosztów badań genetycznych oraz szczepień przeciwko meningokokom u pacjentów włączonych do programu przed rozpoczęciem leczenia.
- Zarówno [REDACTED] podkreślają, iż ekulizumab powinien być podawany w pierwszym ostrym okresie choroby przez 3 miesiące ze względu na częste dawkowanie i częste kontrole (co tydzień, a następnie co 2 tygodnie). Z kolei rawulizumab, który wymaga rzadszych podań i kontroli (co 8 tygodni), należy stosować po osiągnięciu stabilizacji choroby i po udokumentowanej

skuteczności leczenia ekulizumabem po 3 miesiącach. [REDACTED] zwraca uwagę, iż wiąże się to z niższymi kosztami leczenia dla płatnika (hospitalizacja jednodniowa, 4-krotnie rzadsza) oraz dla chorego (niższe koszty rzadszych przyjazdów oraz niższe straty finansowe związane z nieobecnością w pracy). W sytuacji kwalifikacji do przeszczepu chorego z udokumentowanym aZHM, który nie był uprzednio leczony ekulizumabem lub w przypadku nawrotu ostrego rzutu choroby u pacjenta, który zawiesił leczenie, decyzja o podaniu jednego z 2 dostępnych leków powinna być wnioskowana przez lekarza prowadzącego i zatwierdzona przez Zespół Koordynujący.

### Uwagi analityków Agencji

- Analitycy zwracają uwagę na nieścisłość między programem lekowym, w którym wspomina się o wymogu zgody na świadomą kontrolę urodzeń w przypadku pacjentek będących w wieku rozrodczym w czasie leczenia i w ciągu 8 miesięcy od zastosowania ostatniej dawki raulizumabu, a ChPL, w którym zaznacza się powinność stosowania skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia oraz do 8 miesięcy po okresie leczenia. Stosowanie antykoncepcji jest elementem świadomej kontroli urodzeń – w programie lekowym pojęcie zostało rozszerzone.
- W związku z faktem, że pacjenci z rzadkimi postaciami aHUS spowodowanymi defektami enzymatycznymi np. brakiem DGKE nie będą odpowiadać na leczenie inhibitorami układu dopełniacza zasadnym wydaje się wyłączenie takich pacjentów z kwalifikacji do programu.
- Wytyczne UpToDate 2021 wskazują jako jedyną opcję terapeutyczną prowadzącą do wyleczenia, połączony przeszczep wątroby i nerek, pacjenci po procedurze tego typu powinni zostać wyłączeni z dalszego leczenia w programie.
- Z uwagi na wartość kliniczną oraz uwagi ankietowanych ekspertów, wytyczne kliniczne, wyniki przeprowadzonych badań oraz dane rzeczywistej praktyki klinicznej, mając na względzie maksymalizację efektu zdrowotnego w populacji docelowej pacjentów z aHUS, niezbędne jest finansowanie u pacjentów zarówno ekulizumabu jak i rawulizumabu z zachowaniem możliwości równoczesnego ich stosowania w szczególnych sytuacjach procesu terapeutycznego pod warunkiem pozytywnej decyzji Zespołu Koordynującego właściwego ds. aHUS. Wyniki pacjentów uprzednio leczonych ekulizumabem w porównaniu do pacjentów, u których nie stosowano wcześniej inhibitorów układu dopełniacza wykazują większą korzyść i stabilność uzyskanego efektu terapeutycznego.



## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania rawulizumabu we wskazaniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 09.06.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „Ultomiris” oraz „ravulizumab”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie rekomendacje pozytywne z ograniczeniem i jedną negatywną. W rekomendacjach pozytywnych z ograniczeniem zwraca się głównie uwagę na prawdopodobnie porównywalną skuteczność rawulizumabu i ekulizumabu, ale przy rzadszym podawaniu rawulizumabu, co może wpływać pozytywnie na jakość życia pacjentów. W obu dokumentach podkreślono, iż rekomendacja obowiązuje pod warunkiem zachowania ustaleń co do efektywności kosztowej. Rekomendacja negatywna związana jest z nieudowodnioną dodatkową korzyścią rawulizumabu w porównaniu z ekulizumabem.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 56. Rekomendacje refundacyjne dla leku Ultomiris (rawulizumab)

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
NICE 2021	<p><b>Rekomendacja pozytywna z ograniczeniem</b></p> <p>Komisja wydając rekomendację wzięła pod uwagę fakt, iż aktualnie stosowany w leczeniu aHUS ekulizumab wymaga podań w drodze infuzji co 2 tygodnie, natomiast leczenie rawulizumabem pozwala zwiększyć odstępy między kolejnymi podaniami do 8 tygodni. Zdaniem ekspertów dłuższe przerwy między podaniami leku zmniejszają obciążenie związane z leczeniem (wyzwania logistyczne i finansowe) i tym samym wpływają pozytywnie na jakość życia pacjentów.</p> <p>Dane kliniczne wskazują na skuteczność rawulizumabu w leczeniu aHUS. Nie są dostępne jednak dane dotyczące bezpośredniego porównania skuteczności RAW i EKU, gdyż wyniki pochodzą z badań jednoramiennych. Dodatkowo wyniki badań charakteryzowały się niepewnością ze względu na ich metodologię, gdyż większość pacjentów biorących udział w badaniach nie otrzymywała ekulizumabu przed rawulizumabem, Komitet jednak zgodził się, by wyn ki z badań można było uogólnić w rzeczywistej praktyce. Założenie, że porównanie pośrednie wskazanych technologii medycznych pozwala wnioskować o porównywalnej skuteczności rawulizumabu i ekulizumabu, zdaniem Komitetu jest prawdopodobne, ale obarczone istotną niepewnością.</p> <p>Koszt rawulizumabu jest niższy niż koszt ekulizumabu, a szacunki dotyczące efektywności kosztowej mieszczą się w ramach akceptowalnych przez NHS.</p> <p>Rekomendacja obowiązuje pod warunkiem zachowania ustaleń dotyczących kosztu produktu leczniczego.</p>
SMC 2021	<p><b>Rekomendacja pozytywna z ograniczeniem</b></p> <p>W rekomendacji podkreślono, iż jednoramienne badania III fazy wykazały korzystny wpływ leczenia rawulizumabem na odpowiedź całkowitą TMA, definiowanej jako normalizacja parametrów hematologicznych i poprawa czynności nerek. Wzięto również pod uwagę, że rawulizumab jest strukturalnie podobny do ekulizumabu, ale ma wydłużony okres półtrwania, co zmniejszyłoby obciążenie związane z podawaniem z co 2 tygodni do co 8 tygodni podczas leczenia podtrzymującego. Eksperti kliniczni uznali, że rawulizumab spełnia niezaspokojoną potrzebę w tym obszarze terapeutycznym, ze względu na dogodniejszą częstotliwość podawania niż ekulizumab. Dodatkowo, ekulizumab był jedynym lekiem posiadającym pozwolenie na dopuszczenie do obrotu we wskazaniu aHUS, ale nie jest zalecany do stosowania przez SMC (SMC 767/12).</p> <p>W treści rekomendacji przedstawiono także ograniczenia wyników z porównań pośrednich dla rawulizumabu i ekulizumabu, jednak nie wpłynęło to na wnioskowanie dotyczące podobnej skuteczności obu inhibitorów</p>

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<p>dopełniacza. Eksperti kliniczni konsultowani przez SMC uznali, że rawulizumab jest postępowaniem terapeutycznym ze względu na prawdopodobnie podobną skuteczność przy rzadszym podawaniu w porównaniu do ekulizumabu stosowanego obecnie.</p> <p>Komitet rozważył korzyści płynące ze stosowania rawulizumabu w kontekście propozycji SMC, które można zastosować w sytuacji zaistnienia wysokich współczynników opłacalności i zgodził się, że skoro rawulizumab spełnia kryterium leku sierocznego, SMC może zaakceptować większą niepewność ekonomiczną. Po rozważeniu wszystkich dostępnych dowodów i wyników procesu PACE (Patient and Clinical Engagement), Komitet przyjął rawulizumab do ograniczonego stosowania w ramach NHS Scotland.</p> <p>Rekomendacja obowiązuje pod warunkiem zachowania efektywności kosztowej na poziomie niezmiennym lub zapewnienia niższych kosztów w porównaniu do danych, na podstawie których wydano decyzję.</p>
NCPE	<p>Zaleca się przeprowadzenie pełnej oceny HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i opłacalności rawulizumabu w porównaniu z obecnym standardem opieki, na podstawie proponowanej ceny w stosunku do obecnie dostępnych terapii<sup>8</sup>.</p>
G-Ba 2021	<p><b>Rekomendacja negatywna</b></p> <p>W przypadku rawulizumabu do leczenia pacjentów o masie ciała 10 kg lub większej z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym (aHUS), którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami dopełniacza lub którzy otrzymywali ekulizumab przez co najmniej 3 miesiące i którzy wykazali odpowiedź na ekulizumab, analizowano zakres i prawdopodobieństwo dodatkowej korzyści.</p> <p>Nie można było zidentyfikować bezpośrednich badań porównawczych rawulizumabu z ekulizumabem. W dokumentacji przedstawiono porównania pośrednie, oddzielnie dla populacji pacjentów pediatrycznych i dorosłych, uwzględniając wyniki dla poszczególnych ramion z różnych badań w celu wykazania zakładanej dodatkowej korzyści klinicznej.</p> <p>Nie dostarczono żadnych danych porównawczych dla subpopulacji pacjentów, którzy otrzymywali ekulizumab przez co najmniej 3 miesiące, i u których można wykazać, że odpowiedzieli klinicznie na ekulizumab. Wszystkie przedstawione porównania podlegają ograniczeniom związanym z oceną, szczególnie ze względu na ograniczoną porównywalność badań i brak randomizacji.</p> <p>Dodatkowa korzyść rawulizumabu w porównaniu z ekulizumabem <u>nie została udowodniona</u>.</p>

NICE – National Institute for Health and Care Excellence, aHUS – zespół hemolityczno-mocznicowy (ang. atypical hemolytic uremic syndrome), RAW – rawulizumab, EKU – ekulizumab, NHS – National Health Service, TMA – mikroangiopatia zakrzepowa (ang. thrombotic microangiopathy), SMC – Scottish Medicines Consortium, HTA – ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment), NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics

<sup>8</sup> Komunikat widniejący na stronie NCPE: <http://www.ncpe.ie/drugs/ravulizumab-ultomiris-hta-id-20036/>

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 57. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Dostępność w obrocie	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	■	■	■	■
Belgia	■	■	■	■
Bułgaria	■	■	■	■
Chorwacja	■	■	■	■
Cypr	■	■	■	■
Czechy	■	■	■	■
Dania	■	■	■	■
Estonia	■	■	■	■
Finlandia	■	■	■	■
Francja	■	■	■	■
Grecja	■	■	■	■
Hiszpania	■	■	■	■
Holandia	■	■	■	■
Irlandia	■	■	■	■
Islandia	■	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■	■
Litwa	■	■	■	■
Luksemburg	■	■	■	■
Łotwa	■	■	■	■
Malta	■	■	■	■
Niemcy	■	■	■	■
Norwegia	■	■	■	■
Portugalia	■	■	■	■
Rumunia	■	■	■	■
Słowacja	■	■	■	■
Słowenia	■	■	■	■
Szwajcaria	■	■	■	■
Szwecja	■	■	■	■
Węgry	■	■	■	■
Wielka Brytania	■	■	■	■
Włochy	■	■	■	■

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 12.04.2021 r., znak PLR.4500.1417.2020.14.RBO (data wpływu do AOTMiT 12.04.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 poz. 523) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: Ultomiris (rawulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol., kod EAN: 05391527743552, w ramach programu lekowego „leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) ICD-10 D59.3 rawulizumabem”. Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 30 kwietnia 2021 r., znak OT.4231.22.2021.DPM.14. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji pismem z dnia 23.05.2021 r.

### Problem zdrowotny

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

TMA jest składową wielu chorób, dlatego diagnostyka różnicowa aHUS i innych form TMA wymaga wnikliwości, oraz niekiedy specjalistycznej konsultacji genetyka klinicznego lub ośrodka specjalizującego się w tej chorobie. Obecna patofizjologiczna klasyfikacja dzieli postacie TMA na:

- pierwotne (wrodzone i nabyte): pierwotne wrodzone TMAs spowodowane są zasadniczo mutacjami w genach kodujących białka układu dopełniacza i ADAMTS13, a pierwotne nabyte obecnością autoprzeciwciał przeciwko czynnikowi H lub autoprzeciwciał przeciw ADAMTS13; przyczyną pierwotnych TMAs może być również mutacja w genach dla kobalaminy C (gen MMACHC) oraz w genie kodującym kinazę diacyloglicerolu (gen DGKE),
- wtórne: rozwijają się w wyniku wielu schorzeń w tym np. ciężkiego nadciśnienia tętniczego, nowotworów, chorób autoimmunologicznych, kłębuszkowych zapaleń nerek, mogą wystąpić po transplantacji szpiku i po transplantacji narządów unaczynionych, mogą być skutkiem działania niektórych leków, a także mogą wystąpić w ciąży,
- związane z zakażeniem: np. STEC-HUS (Shiga-Toxin Escherichia coli), Pneumococcal HUS, HUS związany z przebiegiem zakażenia HIV, TMA w przebiegu innych zakażeń (np. grypa AH1N1).

Rozpoznanie aHUS jest rozpoznaniem z wykluczenia: spełnione kliniczne i laboratoryjne kryteria TMA, brak toksyny Shiga w kale, aktywność ADAMTS13 >5% oraz wykluczenie innych, wtórnych przyczyn.

Choroba manifestuje się w różnym wieku, ale głównie dotyczy dzieci. Zapadalność aHUS szacuje się na poziomie 0,02 na 100 000 osób rocznie. Ze względu na rzadkość występowania choroby i niepełne dane epidemiologiczne przeprowadzono przegląd zachorowalności i rozpowszechnienia aHUS na poziomie międzynarodowym. U osób poniżej 20. r.ż., częstość występowania aHUS wahała się od 2,21 do 9,4 na milion osób – najczęściej u dzieci w wieku od 0 do 4 lat (3 na milion dzieci), natomiast w wieku 5–9 lat i 10–15 lat chorobowość spadła do 0,3-0,4 na milion. aHUS jest rzadkim, postępującym i zagrażającym życiu schorzeniem charakteryzującym się niedokrwistością hemolityczną, małopłytkowością, ostrym uszkodzeniem nerek i powikłaniami takimi jak infekcje, cytopenie, niewydolność nerek, występowania zakrzepicy i krwotoku w narządach. Około 20-48% pacjentów ma objawy przedmiotowe i podmiotowe uszkodzenia narządów pozanerkowych, obejmujące ośrodkowy układ nerwowy (senność, drgawki, encefalopatia, ślepota korowa), układ sercowo-naczyniowy (kardiomiopatia, zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca), płuca (krwotok płucny), przewód pokarmowy (zapalenie trzustki, krwawienie z jelit) i układ kostny (rabdomioliza). W wielu przypadkach dysfunkcje wielonarządowe wiążą się ze złym rokowaniem co wymaga intensywnej opieki.

### Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla produktu leczniczego Ultomiris we wnioskowanym wskazaniu wskazał substancję czynną ekulizumab. Wybór opiera na rekomendacjach zawartych w polskich i zagranicznych wytycznych klinicznych. Wskazano, iż ekulizumab jest obecnie jedyną dostępną celowaną terapią w leczeniu aHUS.

Na podstawie wytycznych klinicznych, opinii ekspertów, do których zwróciła się Agencja oraz danych NFZ uzyskanych w toku postępowania, Analitycy zauważają, iż leczenie polegające na wymianie osocza (plazmafereza) i substytucji osoczem świeżo mrożonym wchodzi w skład aktualnej praktyki klinicznej i może być opcją terapeutyczną szczególnie u pacjentów wcześniej nieleczonych ekulizumabem. Dodatkowo, należy zwrócić uwagę, że decyzja refundacyjna dla leku Soliris w aHUS wygasa z końcem br., w leczeniu PNH dla leku Soliris nie wydano przedłużenia decyzji refundacyjnej, zatem może dojść do sytuacji, w której zamiast leku Ultomiris będą stosowane plazmaferezy oraz wlewy świeżo mrożonego osocza.

## Skuteczność kliniczna i praktyczna

### Badanie ALXN1210-aHUS-311 RAW (Rondeau 2020)

Odpowiedź całkowitą osiągnęło 30 pacjentów (53,6%). Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi całkowitej wynosiła 86,0 dni (95% CI: 42; nie określono górnego limitu przedziału ufności). W ramach składowych hematologicznych u większości zaobserwowano poprawę względem początku badania.

U większości pacjentów stężenie wolnego białka C5 znacznie spadło po podaniu pierwszej dawki rawulizumabu i utrzymało stabilny poziom przez cały okres badania. Zauważalne było stopniowe zwiększanie stężenia między kolejnymi podaniami RAW. U części pacjentów obserwowana była niekompletna inhibicja białka C5 (wyniki na granicy), dwukrotnie przed podaniem dawki RAW doszło do przekroczenia poziomu 0,5µg/ml. Łącznie w 852 z 856 (99,5%) próbek zaobserwowano kompletną inhibicję C5.

Czynność nerek (eGFR) znacznie poprawiła się w stosunku do wartości wyjściowej, z medianą wzrostu 29,0 ml/min na 1,73 m<sup>2</sup>. Dializy przerwano u 17 pacjentów (58,6%), którzy byli dializowani na początku z medianą czasu trwania dializ wynoszącą 30 dni. Spośród 27 pacjentów, którzy nie byli na dializowani na początku badania, u 21 (77,8%) nie zaszła konieczność rozpoczęcia dializ w momencie oceny końcowej w 183. dniu badania. W wyniku zaobserwowanej poprawy eGFR u 32 (68,1%) z 47 pacjentów, dla których były dostępne dane, kategoria eGFR również uległa poprawie. Pogorszenie w obrębie kategorii eGFR względem początku badania wystąpiło u 2 pacjentów z 7 pacjentów będących na początku badania w kategorii 4.

### Badanie ALXN1210-aHUS-312 RAW (Ariceta 2020, Tanaka 2020)

Po rozpoczęciu terapii rawulizumabem, analogicznie do badania przedstawionego w publikacji Rondeau 2020 w pierwszych tygodniach badania zauważalna jest dynamiczna zmiana ocenianych parametrów. W zakresie liczby płytek krwi zauważalna najszybsza stabilizacja parametru (około 8. dnia). W przypadku LDH, hemoglobiny oraz szacowanego eGFR zauważalna była stopniowa poprawa trwająca około 71 dni, po których następowała stabilizacja parametrów utrzymująca się również w fazie follow-up. Szczegóły dotyczące zmian wymienionych parametrów w czasie przedstawiono na wykresach poniżej.

U większości pacjentów stężenie wolnego białka C5 znacznie spadło po podaniu pierwszej dawki rawulizumabu i utrzymało stabilny poziom przez cały okres badania. Zauważalne było stopniowe zwiększanie stężenia między kolejnymi podaniami RAW. U części pacjentów obserwowana była niekompletna inhibicja białka C5 (wyniki na granicy), dwukrotnie przed podaniem dawki RAW doszło do przekroczenia poziomu 0,5µg/ml. Łącznie w 852 z 856 (99,5%) próbek zaobserwowano kompletną inhibicję C5.

#### Pacjenci nieleczeni wcześniej EKU

Dializy przerwano u 5 pacjentów (83,3%), którzy byli dializowani na początku z medianą czasu trwania dializ wynoszącą 30 dni. Żaden z pacjentów włączonych do badania nie wymagał rozpoczęcia leczenia dializami. U 32 (68,1%) z 47 pacjentów, dla których były dostępne dane, kategoria eGFR również uległa poprawie. U żadnego z pacjentów przez cały okres trwania badania nie doszło do pogorszenia kategorii eGFR. W fazie follow-up u wszystkich pacjentów odnotowano poprawę kategorii eGFR względem początku badania.

#### Pacjenci leczeni wcześniej EKU

Szacowany eGFR pozostał stabilny przez cały okres badania. Mediana wartości eGFR w momencie rozpoczęcia badania wynosiła 99,8 ml/min/1,72 m<sup>2</sup> (zakres: 54,0; 136,5), w 26. tyg. 93,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (zakres: 40,0; 139,0), natomiast po 50 tyg. o 104 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. U żadnego z pacjentów leczonych uprzednio ekulizumabem nie stosowano dializ w momencie włączenia do badania. Podczas trwania badania nie wystąpiła konieczność rozpoczęcia leczenia dializami u żadnego z pacjentów. W momencie rozpoczęcia leczenia rawulizumabem 80% chorych było w stadium 1 PChN, 10% chorych w stadium 2 i 10% chorych w stadium 3a. Po roku trwania badania u żadnego z chorych nie odnotowano zmiany stadium PChN.

## Analiza bezpieczeństwa

### Badanie ALXN1210-aHUS-311 RAW (Rondeau 2020)

Zdarzenia niepożądane zaobserwowano u wszystkich pacjentów włączonych do badania. Do najczęściej występujących AE zaliczały się ból głowy, biegunka i wymioty. Ponad połowa pacjentów doświadczyła ciężkich zdarzeń niepożądanych, najczęściej: nadciśnienie, zapalenie płuc, złośliwe nadciśnienie, infekcje dróg moczowych i wstrząs septyczny. Zmarło łącznie 4 uczestników badania w tym jeden wyłączony po otrzymaniu pierwszej dawki RAW ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia. Pozostałe 3 zgony zostały uznane za niezwiązane z leczeniem (2 pacjentów zmarło z powodu wstrząsu septycznego, 1 z powodu krwawienia śródczaszkowego).

### Badanie ALXN1210-aHUS-312 RAW (Ariceta 2020, Tanaka 2020)

Zdarzenia niepożądane zaobserwowano u wszystkich pacjentów włączonych do badania. Do najczęściej występujących AE u pacjentów nieleczonych wcześniej EKU zaliczały się gorączka, wymioty i ból głowy. W grupie pacjentów leczonych wcześniej EKU najczęstsze AE dotyczyły infekcji (zapalenie górnych dróg oddechowych, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, zapalenie ucha środkowego). Prawie połowa pacjentów nieleczonych EKU doświadczyła ciężkich zdarzeń niepożądanych, najczęściej: wirusowe zapalenie przewodu pokarmowego i ból brzucha. Nie odnotowano żadnych zgonów podczas trwania badania.



## Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę było określenie opłacalności stosowania w Polsce rawulizumabu (Ultomiris) w leczeniu chorych z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym. Przedstawiono analizę minimalizacji kosztów porównującą stosowanie rawulizumabu (RAW) i ekulizumabu (EKU) w dożywotnym horyzoncie czasowym, z perspektywy NFZ (tożsama ze wspólną).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie RAW jest [redacted] od terapii EKU. W populacji dzieci różnica kosztów wyniosła [redacted] mln zł, w populacji dorosłych [redacted] mln zł [redacted]. Wnioskodawca oszacował ceny zbytu netto leku Ultomiris, przy których koszt inkrementalny wynosi zero. W populacji dzieci cena ta wynosi [redacted] zł, w populacji dorosłych [redacted] zł. Urzędowe ceny zbytu wynoszą odpowiednio [redacted] zł. Z uwagi na brak badań RCT dowodzących wyższości RAW nad EKU, zachodzą okoliczności opisane w art. 13 UoR.

Przedstawiono jednokierunkową analizę wrażliwości, w której testowano takie zmiany jak średni wiek pacjentów, czas do dyskontynuacji czy alternatywną wartość kosztu podania leku (łącznie 25 scenariuszy). [redacted]

## Wpływ na budżet płatnika publicznego

[redacted]

Analiza weryfikacyjna wykazała, że przyjęte założenia wymagałyby modyfikacji i/lub głębszego zbadania w oparciu o szczegółowe dane pozyskane w toku prac od NFZ jako badanie rzeczywistej praktyki klinicznej.

[redacted]

W związku z czym należy uznać, że analiza przeprowadzona przez wnioskodawcę charakteryzuje się wysoką wiarygodnością oszacowań w odniesieniu do danych pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej leczenia atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego przy założeniu realizacji wskazania dotyczącego pacjentów, u których stosowano ekulizumab przez co najmniej 3 miesiące i wykazano odpowiedź kliniczną. Część wskazania dotyczącego pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami nie została zrealizowana w ramach AWB, przez co ocena wyniku inkrementalnego wskazuje na niedoszacowanie.

## Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperti kliniczni w ramach kryteriów kwalifikacji zwracają uwagę na zapewnienie możliwie wysokiej gotowości Zespołu Koordynacyjnego do akceptacji zgłaszanych pacjentów. Zwrócono uwagę na brak uzasadnienia wykonywania badań związanych z objawami neurologicznymi, układem pokarmowym i układem sercowo-naczyniowym u chorych leczonych uprzednio ekulizumabem. Przy monitorowaniu skuteczności leczenia eksperci podkreślili, że p-ciała anty H powinny być monitorowane w pierwszych 26 tygodniach co najmniej 1 na 3 miesiące, a następnie można wydłużyć odstęp oznaczenia p-ciał do raz na 6 miesięcy. Eksperti zwrócili również uwagę na rozszerzenie kompetencji Zespołu Koordynującego odnośnie dawkowania, zasad kwalifikacji pacjentów oraz interwałów podawania ekulizumabu i rawulizumabu. Podkreślono także znaczenie dostępności obydwu wymienionych wcześniej opcji terapeutycznych.

Analicyści zwracają uwagę na nieścisłość między proponowanym programem lekowym, a zapisami ChPL, stosowanie antykoncepcji jest elementem świadomej kontroli urodzeń – w programie lekowym pojęcie zostało rozszerzone. W związku z faktem, że pacjenci z rzadkimi postaciami aHUS spowodowanymi defektami enzymatycznymi np. brakiem DGKE nie będą odpowiadać na leczenie inhibitorami układu dopełniacza zasadnym wydaje się wyłączenie takich pacjentów z kwalifikacji do programu. Wytyczne UpToDate 2021 wskazują jako jedyną opcję terapeutyczną prowadzącą do wyleczenia, połączony przeszczep wątroby i nerek, pacjenci po procedurze tego typu powinni zostać wyłączeni z dalszego leczenia w programie. Z uwagi na wartość kliniczną oraz uwagi ankietowanych ekspertów, wytyczne kliniczne, wyniki przeprowadzonych badań oraz dane rzeczywistej praktyki klinicznej, mając na względzie maksymalizację efektu zdrowotnego w populacji docelowej pacjentów z aHUS, niezbędne jest finansowanie u pacjentów zarówno ekulizumabu jak i rawulizumabu z zachowaniem możliwości równoczesnego ich stosowania w szczególnych sytuacjach procesu terapeutycznego

pod warunkiem pozytywnej decyzji Zespołu Koordynującego właściwego ds. aHUS. Wyniki pacjentów uprzednio leczonych ekulizumabem w porównaniu do pacjentów, u których nie stosowano wcześniej inhibitorów układu dopełniacza wykazują większą korzyść i stabilność uzyskanego efektu terapeutycznego.

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie rekomendacje pozytywne z ograniczeniem (NICE 2021 i SMC 2021) i jedną negatywną (G-Ba 2021). W rekomendacjach pozytywnych z ograniczeniem zwraca się głównie uwagę na prawdopodobnie porównywalną skuteczność rawulizumabu i ekulizumabu, ale przy rzadszym podawaniu rawulizumabu, co może wpływać pozytywnie na jakość życia pacjentów. W obu dokumentach podkreślono, iż rekomendacja obowiązuje pod warunkiem zachowania ustaleń co do efektywności kosztowej. Rekomendacja negatywna związana jest z nieudowodnioną dodatkową korzyścią rawulizumabu w porównaniu z ekulizumabem.



## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań określonych w rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Wydaje się, że RAW powinien zostać porównany również z plazmaferezami i podawaniem świeżo mrożonego osocza. Leczenie polegające na wymianie osocza (plazmafereza) i substytucji osoczem świeżo mrożonym wchodzi w skład aktualnej praktyki klinicznej i może być opcją terapeutyczną szczególnie u pacjentów wcześniej nieleczonych ekulizumabem. Dodatkowo, należy zwrócić uwagę, że decyzja refundacyjna dla leku Soliris w aHUS wygasa z końcem br., w leczeniu PNH dla leku Soliris nie wydano przedłużenia decyzji refundacyjnej, zatem może dojść do sytuacji, w której zamiast leku Ultomiris będą stosowane plazmaferezy oraz wlewy świeżo mrożonego osocza.

Zgodnie z **§ 4 ust. 3** rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, przegląd, o którym mowa w **ust. 1 pkt 3**, zawiera porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi. Również zgodnie z **§ 5 ust. 2** analiza ekonomiczna zawiera zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych. Powyższe zapisy należy interpretować jako wymóg porównania ze wszystkimi refundowanymi opcjami terapeutycznymi.

### **13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

Ostatecznie zweryfikowane analizy nie były zgodne z aktualnymi wytycznymi AOTMiT w zakresie porównania ze wszystkimi alternatywnymi opcjami terapeutycznymi (patrz rozdział 12. *Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych*).

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Ariceta 2020** Ariceta G, Dixon BP, Kim SH, Kapur G, Mauch T, Ortiz S, Vallee M, Denker AE, Kang HG, Greenbaum LA; 312 Study Group. The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is effective and safe in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment. *Kidney Int.* 2020 Dec 8;S0085-2538(20)31418-6. doi: 10.1016/j.kint.2020.10.046. Epub ahead of print. PMID: 33307104.
- Fakhouri 2016** Fakhouri F, Hourmant M, Campistol JM, Cataland SR, Espinosa M, Gaber AO, Menne J, Minetti EE, Provôt F, Rondeau E, Ruggenenti P, Weekers LE, Ogawa M, Bedrosian CL, Legendre CM. Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Adult Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Single-Arm, Open-Label Trial. *Am J Kidney Dis.* 2016 Jul;68(1):84-93. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.12.034. Epub 2016 Mar 21. PMID: 27012908.
- Greenbaum 2016** Greenbaum LA, Fila M, Ardisino G, Al-Akash SI, Evans J, Henning P, Lieberman KV, Maringhini S, Pape L, Rees L, van de Kar NC, Vande Walle J, Ogawa M, Bedrosian CL, Licht C. Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int.* 2016 Mar;89(3):701-11. doi: 10.1016/j.kint.2015.11.026. Epub 2016 Jan 28. PMID: 26880462.
- Legendre 2013** Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C, Bingham C, Cohen DJ, Delmas Y, Douglas K, Eitner F, Feldkamp T, Fouque D, Furman RR, Gaber O, Herthelius M, Hourmant M, Karpman D, Lebranchu Y, Mariat C, Menne J, Moulin B, Nürnberger J, Ogawa M, Remuzzi G, Richard T, Sberro-Soussan R, Severino B, Sheerin NS, Trivelli A, Zimmerhackl LB, Goodship T, Loirat C. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2013 Jun 6;368(23):2169-81. doi: 10.1056/NEJMoa1208981. PMID: 23738544.
- Menne 2019** Menne J., Delmas Y., Fakhouri F., i in., Outcomes in patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated with eculizumab in a long-term observational study, *BMC Nephrol* 2019, 20(1):125
- Rondeau 2020** Rondeau E, Scully M, Ariceta G, Barbour T, Cataland S, Heyne N, Miyakawa Y, Ortiz S, Swenson E, Vallee M, Yoon SS, Kavanagh D, Haller H; 311 Study Group. The long-acting C5 inhibitor, Ravulizumab, is effective and safe in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment. *Kidney Int.* 2020 Jun;97(6):1287-1296. doi: 10.1016/j.kint.2020.01.035. Epub 2020 Mar 6. Erratum in: *Kidney Int.* 2020 Dec;98(6):1621. Erratum in: *Kidney Int.* 2021 May;99(5):1244. PMID: 32299680.
- Rondeau E, Scully M, Ariceta G, Barbour T, Cataland S, Heyne N, Miyakawa Y, Ortiz S, Swenson E, Vallee M, Yoon SS, Kavanagh D, Haller H; 311 Study Group. Erratum to "Rondeau E, Scully M, Ariceta G, Barbour T, Cataland S, Heyne N, Miyakawa Y, Ortiz S, Swenson E, Vallee M, Yoon S-S, Kavanagh D, Haller H; on behalf of the 311 Study Group. The long-acting C5 inhibitor, Ravulizumab, is effective and safe in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment" *Kidney Int.* 2020;97:1287-1296. *Kidney Int.* 2020 Dec;98(6):1621. doi: 10.1016/j.kint.2020.11.001. Erratum for: *Kidney Int.* 2020 Jun;97(6):1287-1296. PMID: 33276869.
- Rondeau E, Scully M, Ariceta G, Barbour T, Cataland S, Heyne N, Miyakawa Y, Ortiz S, Swenson E, Vallee M, Yoon SS, Kavanagh D, Haller H; 311 Study Group. Corrigendum to "Rondeau E, Scully M, Ariceta G, Barbour T, Cataland S, Heyne N, Miyakawa Y, Ortiz S, Swenson E, Vallee M, Yoon S-S, Kavanagh D and Haller H; on behalf of the 311 Study Group. The long-acting C5 inhibitor, Ravulizumab, is effective and safe in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment." *Kidney Int.* 2020;97:1287-1296. *Kidney Int.* 2021 May;99(5):1244. doi: 10.1016/j.kint.2021.03.008. Erratum for: *Kidney Int.* 2020 Jun;97(6):1287-1296. PMID: 33892867.
- Tanaka 2020** Tanaka K, Adams B, Aris AM, Fujita N, Ogawa M, Ortiz S, Vallee M, Greenbaum LA. The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is efficacious and safe in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome previously treated with eculizumab. *Pediatr Nephrol.* 2021 Apr;36(4):889-898. doi: 10.1007/s00467-020-04774-2. Epub 2020 Oct 13. Erratum in: *Pediatr Nephrol.* 2020 Dec 9;: PMID: 33048203; PMCID: PMC7910247.
- Tanaka K, Adams B, Aris AM, Fujita N, Ogawa M, Ortiz S, Vallee M, Greenbaum LA. Correction to: The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is efficacious and safe in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome previously treated with eculizumab. *Pediatr Nephrol.* 2021 Apr;36(4):1033. doi: 10.1007/s00467-020-04874-z. Erratum for: *Pediatr Nephrol.* 2021 Apr;36(4):889-898. PMID: 33296010.

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- G-Ba 2020**  
 Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ravulizumab (neues Anwendungsgebiet: Atypisches Hämolytisch-Urämisches Syndrom (aHUS)), Vom 21. Januar 2021.  
[https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7236/2021-01-21\\_AM-RL-XII\\_Ravulizumab\\_D-557\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7236/2021-01-21_AM-RL-XII_Ravulizumab_D-557_TrG.pdf)  
 [data dostępu: 09.06.2021 r.]
- GRPTN 2019**  
 Grupa Robocza Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego, Nowicki M, Dębska-Ślizień A, Durlik M, i in. Postępowanie w atypowym zespole hemolityczno-mocznicowym – stanowisko Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego. NEFROL. DIAL. POL. 2019, 23, s. 55-68.  
<https://publicum.umed.lodz.pl/info/article/AMLd464f8bf319f4fa5879b9871d9601e7a/>  
 [dostęp: 08.06.2021 r.]
- KDIGO 2017**  
 Goodship T.H.J., Cook H.T., Fakhouri F., i in., Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference, Kidney International 2017, 91, s. 539–551.  
[https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(16\)30604-4/pdf](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(16)30604-4/pdf)  
 [dostęp: 10.06.2021 r.]
- NICE 2021**  
 National Institute for health and care excellence (NICE), Final appraisal document: Ravulizumab for treating atypical haemolytic uraemic syndrome.  
<https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10564/documents/final-appraisal-determination-document>  
 [data dostępu: 09.06.2021 r.]
- SMC 2021**  
 Scottish Medicines Consortium (SMC), ravulizumab 300mg/3mL and 1100 mg/11mL concentrate for solution for infusion (Ultomiris®), SMC2330.  
<https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5942/ravulizumab-ultomiris-ahus-final-april-2021docx-for-website.pdf>  
 [data dostępu: 09.06.2021 r.]
- UpToDate 2021**  
 Niaudet P, Gillion Boyer O, Complement-mediated hemolytic uremic syndrome in children, Literature review current through: May 2021. | This topic last updated: Apr 07, 2021,  
<https://www-1.uptodate-1.com-100022cpt032c.han3.wum.edu.pl/contents/complement-mediated-hemolytic-uremic-syndrome-in-children>
- ESID 2020**  
 Brodzki N, Frazer-Abel A, Grumach AS, Kirschfink M, Litzman J, Perez E, Seppänen MRJ, Sullivan KE, Jolles S. European Society for Immunodeficiencies (ESID) and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management. J Clin Immunol. 2020 May;40(4):576-591. doi: 10.1007/s10875-020-00754-1. Epub 2020 Feb 17. PMID: 32064578; PMCID: PMC7253377.

### Pozostałe publikacje

- ChPL Ultomiris**  
 Charakterystyka Produktu Leczniczego Ultomiris  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_pl.pdf)  
 [dostęp: 07.06.2021 r.]
- EMA EPAR-Variation Ultomiris 2020**  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ultomiris-h-c-004954-ii-0002-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ultomiris-h-c-004954-ii-0002-epar-assessment-report-variation_en.pdf)  
 [dostęp: 08.06.2021 r.]
- Schaefer 2018**  
 Schaefer F, Ardissino G, Ariceta G, i in. Clinical and genetic predictors of atypical hemolytic uremic syndrome phenotype and outcome. Kidney International 2018, 94, s.408–418.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29907460/>  
 [dostęp: 09.06.2021 r.]

- Szczeklik 2018** Zawilska K, Windyga J, Undas Anetta. Zaburzenia Hemostazy. W: red. Nauk. Gajewski P, Interna Szczeklika 2018, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018, s. 1882-1883.
- Szczepańska 2016** Szczepańska M, Adamczyk P, Trembecka-Dubiel E. Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy u 4-letniej dziewczynki — opis przypadku. Forum Nefrologiczne 2016, tom 9, nr 4, s. 246–251  
[https://journals.viamedica.pl/forum\\_nefrologiczne/article/view/50096](https://journals.viamedica.pl/forum_nefrologiczne/article/view/50096)  
[dostęp: 09.06.2021 r.]
- Yan 2020** Yan K, Desai K, Gullapalli L, i in. Epidemiology of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Systematic Literature Review. Clinical Epidemiology 2020,12, s. 295–305.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7075343/>  
[dostęp: 08.06.2021 r.]
- Zawilska 2020** Zawilska K. Zespół hemolityczno-mocznicowy (HUS) i atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (aHUS). Medycyna Praktyczna dla lekarzy.  
<https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.19.3.2>  
[dostęp: 07.06.2021 r.]
- Żurowska 2016** Żurowska AM. Współczesny algorytm diagnostyczny mikroangiopatii zakrzepowych (zespołu hemolityczno-mocznicowego oraz zakrzepowej plamicy małopłytkowej). Forum Nefrologiczne 2016, tom 9, nr 4, s. 261–267.  
[https://journals.viamedica.pl/forum\\_nefrologiczne/article/view/50099](https://journals.viamedica.pl/forum_nefrologiczne/article/view/50099)  
[dostęp: 08.06.2021 r.]
- Żurowska 2019** Żurowska A, Szczepańska M, Dębska-Słizień A, i in. Postępowanie z chorym z podejrzeniem mikroangiopatii zakrzepowej. Stanowisko Zespołu Koordynującego ds. Leczenia Atypowego Zespołu Hemolityczno-Mocznicowego. Forum Nefrologiczne 2019, tom 12, nr 3, s. 187–201.  
[https://journals.viamedica.pl/forum\\_nefrologiczne/article/view/66274](https://journals.viamedica.pl/forum_nefrologiczne/article/view/66274)  
[dostęp: 08.06.2021 r.]