

## Rekomendacja nr 81/2021

z dnia 2 lipca 2021 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Ultomiris (rawulizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D 59.3) rawulizumabem”

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Ultomiris (rawulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol., kod EAN: 05391527743552, proponowana cena zbytu netto wynosi [REDACTED]

we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D59.3) rawulizumabem”, na proponowanych warunkach.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii na proponowanych warunkach.

Analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii, oparto na wynikach dwóch badań jednoramiennych ALXN1210-aHUS-311 i ALXN1210-aHUS-312.

W badaniu ALXN1210-aHUS-311, które obejmowało pacjentów dorosłych nieleczonych wcześniej inhibitorami układu dopełniacza, 30 z 56 pacjentów osiągnęło odpowiedź całkowitą. U większości pacjentów zaobserwowano spadek stężenia wolnego białka C5 i utrzymywanie się jego stabilnego poziomu przez cały okres badania, a także u 32 z 47 pacjentów potwierdzono na podstawie wyników eGFR (szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej, ang. estimated glomerular filtration rate) poprawę czynności nerek w stosunku do wartości wyjściowych.

Badanie ALXN1210-aHUS-312 obejmowało pacjentów pediatrycznych zarówno leczonych, jak i nieleczonych wcześniej ekulizumabem. Odpowiedź całkowitą na leczenie u osób nieleczonych ekulizumabem zaobserwowano u 14 z 18 pacjentów w fazie głównej i u 17 pacjentów (94,4%) w fazie przedłużonej. Analogicznie jak w powyższym badaniu, stężenia wolnego białka C5 zmniejszyło się po podaniu rawulizumabu. Stabilny poziom został utrzymany przez cały okres badania u pacjentów z masą ciała  $\geq 20$  kg. Kategoria eGFR uległa

poprawie u 32 z 47 pacjentów. U pacjentów leczonych wcześniej ekulizumabem zarówno stężenie wolnego białka C5, parametry hematologiczne, jak i zmiana wartości eGFR, wykazywały stabilność podczas trwania badania.

Należy mieć na uwadze, iż podstawowym ograniczeniem analizowanej terapii jest brak randomizowanych badań klinicznych potwierdzających jej skuteczność oraz pozwalających na bezpośrednie porównanie ze wskazanym komparatorem. Przedstawiono porównanie rawulizumabu z ekulizumabem na podstawie badań jednoramiennych za pomocą metody „propensity scoring”, jednakże wiąże się ona z wieloma niepewnościami dotyczącymi porównywanych parametrów, niewielkiej liczebności analizowanych grup czy innymi odmiennościami wynikającymi z charakteru badań.

Dodatkowo, wspomniane powyżej badania obejmowały niewielkie grupy pacjentów.

Zdarzenia niepożądane zaobserwowano u wszystkich pacjentów włączonych do badań. W badaniu ALXN1210-aHUS-311 najczęściej występowały ból głowy, biegunka i wymioty. W badaniu ALXN1210-aHUS-312 obserwowano gorączkę, wymioty i ból głowy u pacjentów nieleczonych wcześniej ekulizumabem oraz infekcje u pacjentów leczonych wcześniej ekulizumabem. Znaczna część pacjentów doświadczyła ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Na podstawie porównania RAW vs EKU można stwierdzić, iż profil bezpieczeństwa terapii rawulizumabem

W odniesieniu do analizowanego wskazania, rekomendacje oraz eksperci kliniczni wskazują na zastosowanie ekulizumabu, rawulizumabu, a także procedury wymiany osocza (plazmafereza) oraz podawania świeżo mrożonego osocza. Interwencje te nie zostały uwzględnione jako komparatory przez Wnioskodawcę.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej przeprowadzonej przez Wnioskodawcę, stosowanie rawulizumabu w miejsce ekulizumabu jest

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego z perspektywy NFZ wykazała, że objęcie refundacją wnioskowanego produktu leczniczego w analizowanym wskazaniu wiązałoby się

Jednocześnie w analizie wpływu na budżet Wnioskodawca nie oszacował liczby pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami układu dopełniacza oraz nie uwzględnił pacjentów pediatrycznych o masie ciała 5-10 kg, u których można zastosować wyłącznie ekulizumab. Dlatego też, z uwagi na przyjęte założenia dotyczące liczebności populacji docelowej, przeprowadzone oszacowania obarczone są niepewnością, a koszty stosowania wnioskowanej technologii są niedoszacowane.

Uwzględniono również rekomendacje refundacyjne, które wyrażają zróżnicowane stanowiska. Rekomendacje pozytywne z ograniczeniami wskazują na prawdopodobieństwo zbliżonej skuteczności rawulizumabu i ekulizumabu, jednakże zwrócono uwagę na ograniczenia analiz oraz zapewnienie efektywności kosztowej. W rekomendacji negatywnej podkreślono brak wykazania dodatkowych korzyści rawulizumabu w porównaniu z ekulizumabem.

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez wnioskodawcę, lek Ultomiris jest obecnie refundowany w [REDAKTOWANE] UE i EFTA (na 31 wskazanych) [REDAKTOWANE]

Biorąc pod uwagę ograniczenia oceny skuteczności klinicznej oraz wyniki analizy ekonomicznej i finansowej oraz związane z nimi wątpliwości, objęcie refundacją ocenianej technologii na proponowanych warunkach uznaje się za niezasadne.

Mając na względzie problem zdrowotny, Prezes Agencji sugeruje ewentualną zasadność objęcia refundacją przedmiotowej terapii, jednakże w ocenie Prezesa Agencji [REDAKTOWANE]

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

[REDAKTOWANE] Ultomiris (rawulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol., kod EAN: 05391527743552, proponowana cena zbytu netto wynosi [REDAKTOWANE]

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

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: [REDAKTOWANE]

### **Problem zdrowotny**

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.

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, 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 i pacjenci wymagają intensywnej opieki.

TMA jest składową wielu chorób, dlatego diagnostyka różnicowa aHUS 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 mutacjami w genach kodujących białka układu dopełniacza i ADAMTS13, a pierwotne nabyte obecnością autoprzeciwciał przeciwko czynnikowi H lub autoprzeciwciał 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 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).

Aby rozpoznać aHUS należy spełniać kliniczne i laboratoryjne kryteria TMA, w tym aktywność ADAMTS13 wynosząca >5%, wykluczenie obecności toksyny Shiga w kale oraz innych wtórnych przyczyn.

Choroba manifestuje się w różnym wieku, ale głównie dotyka dzieci. Zapadalność aHUS szacuje się na poziomie 0,02 /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.

Według danych NFZ od 2018 roku do pierwszej połowy 2020 roku włączono do programu lekowego 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.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Najnowsze odnalezione wytyczne kliniczne w ocenianym wskazaniu, tj. leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS), rekomendują stosowanie ekulizumabu, a część z nich wymienia również wnioskowany rawulizumab.

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych, treścią rekomendacji klinicznych oraz danych przekazanych przez NFZ, jako opcję alternatywną dla wnioskowanej technologii wskazano również możliwość stosowania plazmaferezy oraz wlewów świeżo mrożonego osocza.

Z przyjętego w Polsce schematu leczenia atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) wynika, iż w ramach funkcjonującego programu lekowego terapia odbywa się z zastosowaniem ekulizumabu, a poza programem lekowym - hemodializa, plazmafereza oraz przetaczanie osocza świeżo mrożonego były najczęściej rozliczanymi przez NFZ świadczeniami u pacjentów. Zwiększa się również rozpowszechnienie leczenia nerkozastępczego oraz hemodializy u pacjentów.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2021 poz. 43), obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego B.95. Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D 59.3) jest produkt leczniczy Soliris.

Wnioskodawca jako komparator w ocenianym wskazaniu przyjął substancję czynną ekulizumab.

Mając na uwadze powyższe, wybór ekulizumabu jako komparatora uznano za zasadny. Jednakże rawulizumab powinien być porównany również z plazmaferezami i podawaniem świeżo mrożonego osocza

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

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.

Rawulizumab nie wpływa na wcześniejsze etapy aktywacji dopełniacza, które mają zasadnicze znaczenie dla opsonizacji drobnoustrojów i usuwania kompleksów immunologicznych.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Ultomiris jest zarejestrowany 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 inhibitorami układu dopełniacza lub u których stosowano ekulizumab przez co najmniej 3 miesiące i wykazano odpowiedź na ekulizumab
- w leczeniu dorosłych pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią (ang. *paroxysmal nocturnal haemoglobinuria*, PNH):
  - u pacjentów z hemolizą i jednym lub kilkoma objawami klinicznymi, wskazującymi na dużą aktywność choroby;
  - u pacjentów, którzy są klinicznie stabilni po otrzymywaniu leczenia ekulizumabem przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Populację docelową analizy stanowią pacjenci z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym 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

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo rawulizumabu (RAW). Przedstawiono porównanie pośrednie RAW vs Eku metodą propensity scoring uwzględniając badania dla RAW oraz dane z publikacji Legendre 2013, Fakhouri 2016 oraz Greenbaum 2016 w których przedstawiono dane dotyczące skuteczności ekulizumabu (Eku).

W związku z powyższym przeprowadzono porównanie na podstawie danych z badań klinicznych:

- ALXN1210-aHUS-311 (RAW) (Rondeau 2020) – jednoramienne, wieloośrodkowe, prospektywne badanie III fazy pacjentów powyżej 18 roku życia z aHUS nieleczonych inhibitorami układu dopełniacza. Badanie jest badaniem w toku.

Liczba pacjentów: 58

Okres obserwacji:

- etap główny: 26 tygodni
- etap follow-up: do 4,5 roku lub wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej w danym państwie

- ALXN1210-aHUS-312 (RAW) (Ariceta 2020, Tanaka 2020) - jednoramienne, wieloośrodkowe, badanie III fazy pacjentów poniżej 18 roku życia nieleczonych inhibitorami układu dopełniacza oraz leczonych inhibitorami układu dopełniacza. Badanie jest badaniem w toku.

Liczba pacjentów: 31

- nieleczeni EKU: 21
- leczeni EKU: 10

Okres obserwacji:

- etap główny: 26 tygodni
- etap przedłużony: do 4,5 roku

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono za pomocą skali Cochrane Collaboration. W badaniach ALXN1210-aHUS-311 i ALXN1210-aHUS-312 ryzyko błędu systematycznego oceniono na wysokie w 4 z 7 domen: Procedura randomizacji, Utajenie randomizacji, Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego, Zaślepienie oceny wyników.

### *Skuteczność kliniczna*

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

##### Pacjenci nieleczeni wcześniej ekulizumabem

Odpowiedź całkowitą osiągnęło 30 (53,6%) pacjentów, a normalizację hematologiczną 41 (73,6%) pacjentów. Odpowiedź całkowitą cTMA zdefiniowano jako 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  $\geq 25\%$ . Normalizację hematologiczną zdefiniowano jako normalizację poziomu LDH i liczby płytek krwi.

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

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 wolnego białka C5 między kolejnymi podaniami RAW. U części pacjentów obserwowano niekompletną inhibicję białka C5 (wyniki na granicy) oraz dwukrotnie przed podaniem dawki RAW doszło do przekroczenia poziomu  $0,5\mu\text{g/ml}$ . Łącznie w 852 z 856 (99,5%) próbek zaobserwowano kompletną inhibicję C5.

Czynność nerek (eGFR) znacznie poprawiła się w stosunku do wartości wyjściowej (mediana wzrosła z  $29,0\ \text{ml/min na } 1,73\ \text{m}^2$ ).

W odniesieniu do przeprowadzania dializ:

- 17 pacjentów (58,6%), którzy byli dializowani na początku badania, nie wymagało ich późniejszego stosowania (mediana czasu trwania dializ wynosiła 30 dni)
- u 21 (77,8%) z 27 pacjentów, którzy nie byli na dializowani na początku badania, nie zaszła konieczność rozpoczęcia dializ.

Zaobserwowano poprawę eGFR oraz poprawę kategorii eGFR u 32 (68,1%) z 47 pacjentów, dla których były dostępne dane. Pogorszenie w obrębie kategorii eGFR względem początku badania wystąpiło u 2 z 7 pacjentów (na początku badania należeli oni do kategorii 4).

Jakość życia

Przy pomocy kwestionariusza FACIT-F (ocena funkcjonalna terapii chorób przewlekłych – domena zmęczenia, ang. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue) u 37 z 44 (84,1%) pacjentów zaobserwowano znaczącą poprawę jakości życia (wzrost o  $\geq 3$  punkty).

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)**

#### Pacjenci nieleczeni wcześniej ekulizumabem

Odpowiedź całkowitą zaobserwowano u 14 pacjentów (77,8%) w fazie głównej i u 17 pacjentów (94,4%) w fazie przedłużonej. U większości pacjentów zauważalna była poprawa w zakresie wszystkich parametrów hematologicznych.

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi całkowitej wynosiła 30 dni (95% CI: 22,0; 88,0).

Stężenie wolnego białka C5 znacznie spadło po podaniu pierwszej dawki rawulizumabu i utrzymało stabilny poziom przez cały okres badania u pacjentów z masą ciała  $\geq 20$  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), a u 2 pacjentów przed podaniem dawki RAW doszło do przekroczenia poziomu 0,5  $\mu\text{g/ml}$ .

W odniesieniu do przeprowadzania dializ:

- 5 pacjentów (83,3%), którzy byli dializowani na początku badania, nie wymagało ich późniejszego stosowania (mediana czasu trwania dializ wynosiła 30 dni),
- żaden z pacjentów włączonych do badania nie wymagał rozpoczęcia dializ.

Kategoria eGFR uległa poprawie u 15 z 17 pacjentów. Przez cały okres trwania badania u żadnego z pacjentów nie doszło do pogorszenia kategorii eGFR. W fazie follow-up u wszystkich pacjentów odnotowano poprawę kategorii eGFR względem stanu na początku badania.

#### Pacjenci leczeni wcześniej ekulizumabem

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

Szacowany eGFR pozostał stabilny przez cały okres badania. Mediana wartości eGFR wynosiła:

- w momencie rozpoczęcia badania 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),

- po 50 tyg. o 104 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

U żadnego z pacjentów nie stosowano dializ w momencie włączenia do badania, ani nie wystąpiła konieczność rozpoczęcia leczenia dializami podczas trwania badania.

W momencie rozpoczęcia leczenia rawulizumabem 80% chorych było w stadium 1 PChN (przewlekła choroba nerek), 10% chorych w stadium 2 i 10% chorych w stadium 3a. Po roku trwania badania u żadnego z chorych nie odnotowano zmiany stadium PChN.

**Porównanie RAW vs EKU (propensity scoring) (badania ALXN-aHUS-311 i ALXN-aHUS-312 dla rawulizumabu oraz aHUS-C10-004, aHUS-C10-003 i aHUS-C08-002 dla ekulizumabu)**

Wnioskodawca przeprowadził analizę w następujących grupach pacjentów:

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

[Redacted content]



## Bezpieczeństwo

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

Zdarzenia niepożądane zaobserwowano u wszystkich pacjentów włączonych do badania. Najczęściej występowały: ból głowy, biegunka i wymioty.

Ciężkich zdarzeń niepożądanych doświadczyła ponad połowa pacjentów (nadciśnienie, zapalenie płuc, infekcje dróg moczowych i wstrząs septyczny).

Zmarło 4 uczestników badania:

- 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).

Jeden pacjent został wyłączony w 21. dniu badania ze względu na zdarzenia niepożądane (anemia i przełom nadciśnieniowy).

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

Zdarzenia niepożądane występowały u wszystkich pacjentów włączonych do badania.

Najczęściej obserwowano:

- u pacjentów nieleczonych wcześniej EKU - gorączka, wymioty i ból głowy
- u pacjentów leczonych wcześniej EKU - infekcje (zapalenie górnych dróg oddechowych, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, zapalenie ucha środkowego).

Prawie połowa pacjentów nieleczonych EKU doświadczyła ciężkich zdarzeń niepożądanych (wirusowe zapalenie przewodu pokarmowego i ból brzucha). Nie odnotowano żadnych zgonów podczas trwania badania.

### **Porównanie RAW vs EKU (propensity scoring) (badania ALXN-aHUS-311 i ALXN-aHUS-312 dla rawulizumabu oraz aHUS-C10-004, aHUS-C10-003 i aHUS-C08-002 dla ekulizumabu)**

[Redacted content]

### Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- Brak jest badań odnoszących się do bezpośredniego porównania z wskazanym komparatorem (porównanie analizowanej interwencji ze schematem leczenia zawierającym ekulizumab).
- Nie przedstawiono badań porównujących skuteczność stosowania rawulizumabu w porównaniu do procedury wymiany osocza (plazmafereza) i podawania świeżo mrożonego osocza. Jest to interwencja wskazana przez ekspertów klinicznych oraz wykonywana u większości pacjentów z zespołem hemolityczno-mocznicowym.
- Wnioskodawca porównał wyniki uzyskane w badaniach jednoramiennych dla RAW z wynikami uzyskanymi w badaniach jednoramiennych dla Eku we wnioskowanym wskazaniu przy wykorzystaniu metody „propensity scoring”. Wiąże się ona z licznymi ograniczeniami (można oszacować tylko obserwowane cechy, a w przypadku istnienia nieobserwowanych cech może dojść do zaburzenia wyniku; niska liczebność grup wpływa na niepewność w określeniu różnic między terapiami; badania odbywały się w różnych lokalizacjach, przez co mogą pojawić się różnice w systemach opieki zdrowotnej; analizowane badania były przeprowadzane w znacznym odstępie czasowym).
- Badania włączone do analizy klinicznej są badaniami z niższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych, charakteryzują się więc niską jakością (badania jednoramienne). Nie zastosowano w nich zaślepienia (badania otwarte) oraz liczba włączonych pacjentów jest niewielka.
- Badania nadal trwają, dlatego też przedstawione wyniki nie są wynikami ostatecznymi.
- Brak jest badań dla pacjentów powyżej 18 r.ż., którzy byli leczeni wcześniej inhibitorami układu dopełniacza, dlatego też wnioskowanie dla tej grupy na podstawie przedstawionych badań obarczone jest niepewnością.
- Średni wiek pacjentów włączonych do badań nie odpowiada charakterystyce populacji pacjentów w Polsce.
- Zgodnie z kryteriami wyłączenia w badaniach aHUS-311 i aHUS-312 pacjenci nie mogli być poddawani przewlekłej dializie ze względu na krańcową niewydolność nerek, jednak zgodnie z charakterystyką populacji włączonej do badań większość pacjentów znajdowała się w 4. lub 5. kategorii eGFR. Powyższe wskazuje więc na prawdopodobną konieczność stosowania dializ u tych pacjentów.
- Brak jest długoterminowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii.

### Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi*

na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Celem analizy było określenie opłacalności finansowania rawulizumabu (Ultomiris) w leczeniu chorych z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym w ramach programu lekowego „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) ICD-10 D 59.3 rawulizumabem”.

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent).

W analizie uwzględniono koszty produktów leczniczych, przepisania i podania leków, kwalifikacji do programu lekowego oraz diagnostyki i monitorowania.

Stosowanie rawulizumabu (RAW) porównano ze stosowaniem ekulizumabu (EKU).

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano zmianę średniego wieku pacjentów, inny czas do dyskontynuacji czy alternatywną wartość kosztu podania leku.

#### Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty modelu ekonomicznego:

- Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych oraz treścią rekomendacji klinicznych, technologię opcjonalną dla wnioskowanej stanowi również procedura wymiany osocza (plazmaferaza) i podawaniem świeżo mrożonego osocza. Dlatego też rawulizumab powinien zostać porównany również z powyższym komparatorem.
- Parametry uwzględnione w analizie ekonomicznej zostały oparte na wynikach przedstawionych w ramach analizy klinicznej, zatem jej ograniczenia mają zastosowania również dla modelu zastosowanego w analizie minimalizacji kosztów.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.).**

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku

wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W związku z brakiem randomizowanych badań (RCT) wskazujących na wyższość rawulizumabu (rozumianej jako istotnej statystycznej różnicy na korzyść ocenianej technologii) wobec ekulizumabu, w opinii Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego leku przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w dwuletnim horyzoncie czasowym. Koszty przyjęto analogicznie jak w analizie ekonomicznej. Liczebność populacji docelowej oszacowano na [redacted] pacjentów w I oraz [redacted] pacjentów w II roku analizy.

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Ultomiris wiązać się będzie ze [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]



- Nie oszacowano populacji pacjentów stanowiących część wnioskowanego wskazania (pacjenci wcześniej nieleczeni inhibitorami układu dopełniacza) oraz nie przedstawiono uzasadnienia dla tego postępowania.
- Nie przedstawiono właściwego uzasadnienia dla założeń dotyczących zmian w analizowanym rynku leków. Wnioskodawca wskazał na podobną skuteczność kliniczną rawulizumabu do ekulizumabu, [REDAKTOWANE] oraz poprawę komfortu pacjentów związaną z rzadszym odbywaniem wizyt.
- Nie uwzględniono dodatkowych komparatorów (plazmafereza oraz wlewy świeżo mrożonego osocza) oraz nie przedstawiono kosztów ponoszonych przez płatnika na rzecz pacjentów z aHUS leczonych standardem opieki.

W związku z powyższymi wynikami oszacowań obarczone są niepewnością i istnieje ryzyko niedoszacowania wydatków płatnika publicznego, które byłyby związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii.

### Uwagi do programu lekowego

Eksperti kliniczni w opiniach przekazanych do Agencji zgłosili następujące uwagi do zapisów programu lekowego, odpowiednio w odniesieniu do:

- kryteriów kwalifikacji
  - ✓ Jeden z ekspertów wskazuje na istotność możliwie szybkiej akceptacji zgłaszanych pacjentów przez Zespół Koordynacyjny, tak aby opóźnienie rozpoczęcia leczenia nie skutkowało pogorszeniem efektów terapii rawulizumabem.
- badań przy kwalifikacji do leczenia
  - ✓ Jeden z ekspertów zaproponował wskazanie referencyjnego laboratorium w Polsce, aby usprawnić i uwiarygodnić wynik oznaczania aktywności ADAMTS13.
  - ✓ Jeden z ekspertów zaproponował dodanie do badań przy kwalifikacji w podpunkcie 10) i 4) oznaczanie czynnika H, czynnika B, homocysteiny, MCP.
  - ✓ Dwóch ekspertów wskazało, iż w odniesieniu do treści „1.2 podpunkt 5)” występowanie/utrzymywanie się objawów związanych z mikroangiopatią naczyńową oznacza brak odpowiedzi na leczenie, w związku z czym dany pacjent kwalifikuje się do dalszego leczenia.
- monitorowaniu skuteczności leczenia
  - ✓ Jeden z ekspertów zaproponował weryfikację skuteczności leczenia przez Zespół Koordynacyjny co 6 miesięcy.
  - ✓ Dwóch ekspertów wskazało na konieczność monitorowania przeciwciał anty H co najmniej 1 raz na 3 miesiące w pierwszych 26 tygodniach leczenia. Jeden z ekspertów wskazał na możliwość wydłużenia odstępu oznaczenia przeciwciał do raz na 6 miesięcy (24 tyg.) od 52 tygodnia leczenia, a drugi ekspert wskazał okres od 26 tygodnia leczenia.
- specjalnych ostrzeżeń i środków dotyczących stosowania leku
  - ✓ Jeden z ekspertów zaproponował uzupełnienie punktu dotyczącego dawkowania o zapis „zmiana dawkowania możliwa na podstawie uchwały Zespołu Koordynacyjnego na podstawie wyników badań monitorujących.” .

- czasu leczenia w programie
  - ✓ Jeden z ekspertów zaproponował uzupełnienie punktu dotyczącego określenia czasu leczenia w programie o zapis „Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia co 6 miesięcy odbywa się w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii.”.
  - ✓ Jeden z ekspertów zaproponował zmianę treści podpunktu 2) na „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.”.
  - ✓ Jeden z ekspertów zaproponował zmianę treści podpunktu 5) na „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.”.

Jako dodatkowe uwagi eksperci kliniczni wymienili:

- Propozycję 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.
- Propozycję zamieszczenia w programie lekowym zapisu pozwalającego Zespołowi Koordynującemu dokonywać modyfikacji dawki lub zmiany odstępów pomiędzy dawkami na podstawie stanu klinicznego pacjenta i skuteczności terapii. Jest to związane z zależnością dawkowania rawulizumabu od masy ciała pacjentów.
- Propozycję rozważenia przez podmiot odpowiedzialny poniesienia kosztów badań genetycznych oraz szczepień przeciwko meningokokom u pacjentów włączonych do programu przed rozpoczęciem leczenia.
- Zwrócono uwagę na fakt, 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). Podkreślono, że rawulizumab, wymaga rzadszych podań i kontroli (co 8 tygodni), dlatego też należy go stosować po osiągnięciu stabilizacji choroby i po udokumentowanej skuteczności leczenia ekulizumabem po 3 miesiącach.
- Zwrócono uwagę, że w związku z rzadszym schematem dawkowania rawulizumabu, dla płatnika publicznego obniżają się niektóre koszty ponoszone w związku z leczeniem pacjentów (4-krotnie rzadsza hospitalizacja jednodniowa). Zmieniają się również koszty ponoszone przez chorego (niższe koszty rzadszych przyjazdów oraz niższe straty finansowe związane z nieobecnością w pracy).

Ponadto sugeruje się rozważenie uwag Agencji:

- W programie lekowym pojęcie świadomej kontroli urodzeń zostało rozszerzone w stosunku do zapisu umieszczonego w charakterystyce produktu leczniczego Ultomiris.
- Proponuje się wyłączenie z kwalifikacji do programu pacjentów z rzadkimi postaciami aHUS spowodowanymi defektami enzymatycznymi np. brakiem DGKE, gdyż nie będą oni odpowiadać na leczenie inhibitorami układu dopełniacza.

- Na podstawie wytycznych UpToDate 2021, które wskazują połączony przeszczep wątroby i nerek jako jedyną opcję terapeutyczną prowadzącą do wyleczenia, proponuje się wyłączenie pacjentów poddanych wspomnianej procedurze z dalszego leczenia w programie.
- Mając na uwadze wartość kliniczną, uwagi ekspertów klinicznych, wytyczne kliniczne, wyniki przeprowadzonych badań oraz dane rzeczywistej praktyki klinicznej, wydaje się, że dostępność ekulizumabu, jak i rawulizumabu, może umożliwić uzyskanie maksymalizacji efektu zdrowotnego w populacji docelowej pacjentów z aHUS.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*



### **Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono następujące rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania:

- Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO 2017)
- Grupa Robocza Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego (GRPTN 2019)
- UpToDate 2021
- European Society for Immunodeficiencies (ESID 2020)

W wymienionych wytycznych klinicznych wyróżnia się leczenie wspomagające w aHUS, które obejmuje m.in.: wlewy świeżo mrożonego osocza, zabiegi plazmaferezy, przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych, transfuzję płytek krwi, dializy, podjęcie odpowiedniego postępowania w celu utrzymania właściwej objętości wewnątrznaczyniowej i skorygowania/uniknięcia zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej oraz 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 (HUS wywołane przez toksynę Shiga pochodzącą od bakterii *Escherichia coli*).

W przypadku defektów układu dopełniacza, wszystkie wymienione wytyczne kliniczne zgodnie zalecają stosowanie ekulizumabu u pacjentów z aHUS. Wpływa on korzystnie na czynność wydalniczą nerek (zaprzestanie dializoterapii, zapobieganie progresji do schyłkowej niewydolności nerek) oraz na wystąpienie remisji hematologicznej choroby. Ekulizumab rekomendowany jest również profilaktycznie w przypadku wysokiego i umiarkowanego ryzyka nawrotu aHUS po przeszczepieniu nerki.

Wytyczne KDIGO 2017 zalecają w kolejnej linii leczenia aHUS rozważenie jednoczesnego rozpoczęcia terapii cytostaticznej (cyklofosfamid, rytuksymab lub mykofenolan mofetylu) z okresowym monitorowaniem poziomu autoprzeciwciał FH.

Wnioskowana technologia wymieniona jest w dwóch wytycznych (UpToDate 2021, ESID 2020). Wskazano, że rawulizumab jest skuteczny w leczeniu HUS u dorosłych oraz w populacji pediatrycznej na podstawie nielicznych opisów serii przypadków.



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

Wytyczne UpToDate 2021 wskazują połączony przeszczep wątroby i nerek jako jedyną opcję terapeutyczną prowadzącą do wyleczenia.

Należy mieć na uwadze, że większość wytycznych została opracowana przed rozszerzeniem wskazania dla leku Ultomiris o objęcie leczeniem pacjentów z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym.

### **Rekomendacje refundacyjne**

Podczas wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono rekomendacje:

- The National Institute for Health and Care Excellence - NICE 2021 (pozytywna z ograniczeniem)
- Scottish Medicines Consortium – SMC 2021 (pozytywna z ograniczeniem)
- Der Gemeinsame Bundesausschuss - G-BA 2021 (negatywna)
- National Centre for Pharmacoeconomics – NCPE (odstąpiono od oceny)

W rekomendacjach pozytywnych z ograniczeniem zwrócono uwagę na prawdopodobnie porównywalną skuteczność rawulizumabu i ekulizumabu, co przy rzadszym podawaniu rawulizumabu 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.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, produkt leczniczy Ultomiris jest finansowany w [REDAKTOWANE] UE i EFTA (na 31 wskazanych). [REDAKTOWANE]

**PREZES**

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 12.04.2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1417.2020.14.RBO) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku:

- Ultomiris, Ravulizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg, 1, fiol., kod EAN: 05391527743552

we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego i uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego: „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) ICD-10 D59.3 rawulizumabem”, na podstawie art. 35 ust. 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 81/2021 z dnia 28 czerwca 2021 roku w sprawie oceny leku Ultomiris (rawulizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D59.3) rawulizumabem”.

**Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 81/2021 z dnia 28 czerwca 2021 roku w sprawie oceny leku Ultomiris (rawulizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D59.3) rawulizumabem”.
2. Raport nr: OT.4231.22.2021 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. Data ukończenia: 16 czerwca 2021 r.