



IGNORANTIA NOCET

Ultomiris[®] (rawulizumab) w leczeniu atypowego zespołu
hemolityczno-mocznicowego (aHUS)
u dorosłych oraz dzieci o masie ciała ≥ 10 kg

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

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

Przygotowano dla:
Swixx BioPharma

Warszawa, 23.08.2022 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

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

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

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Swixx BioPharma, która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.



Spis treści

Indeks skrótów	6
Streszczenie	9
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	15
2. Strategia analityczna.....	15
3. Perspektywa	16
4. Ocena wyników zdrowotnych.....	16
4.1. Skuteczność kliniczna	16
4.2. Profil bezpieczeństwa.....	18
5. Technika analityczna.....	19
6. Modelowanie.....	21
6.1. Struktura modelu.....	21
6.1.1. Stany uwzględnione w modelu	21
6.1.2. Charakterystyka chorych wchodzących do modelu	23
6.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	25
6.3. Jakość życia.....	27
6.4. Horyzont czasowy w modelu	27
6.5. Dyskontowanie.....	28
7. Analiza kosztów.....	28
7.1. Koszt leków.....	30
7.1.1. Dawkowanie leków.....	30



7.1.2. Ceny leków	33
7.1.3. Zestawienie kosztów leków	35
7.2. Koszty przepisania i podania leków.....	36
7.3. Koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego	38
7.4. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia	39
7.5. Całkowity koszt różniący	40
8. Założenia i dane wejściowe	41
9. Wyniki analizy	46
9.1. Analiza kosztów-użyteczności	46
9.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	47
9.3. Analiza CUR	50
10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	50
10.1. Analiza wartości skrajnych	50
10.2. Analiza scenariuszy	57
11. Wielokierunkowa analiza wrażliwości.....	62
12. Walidacja modelu	62
12.1. Walidacja wewnętrzna.....	63
12.2. Walidacja konwergencji.....	65
12.3. Walidacja zewnętrzna	66
13. Ograniczenia i założenia	69
14. Podsumowanie i wnioski końcowe	71



15. Dyskusja	72
16. Załączniki	73
16.1. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub zagranicą	73
16.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	73
16.1.2. Strategia wyszukiwania	74
16.1.3. Selekcja badań.....	75
16.1.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	77
16.1.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	78
16.2. Przeglądy systematyczne literatury dla kluczowych danych wejściowych modelu ...	78
16.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej...	79
16.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	80
17. Spis tabel	83
18. Spis rysunków	85
19. Bibliografia.....	87



Indeks skrótów

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



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



Skrót	Rozwinięcie
sd	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SMR	ang. <i>standardized mortality ratio</i> – standaryzowany współczynnik umieralności
TMA	ang. <i>thrombotic microangiopathy</i> - mikroangiopatia zakrzepowa
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia



Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce rawulizumabu (Ultomiris®) w leczeniu chorych z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym (aHUS). Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią dorośli oraz dzieci o masie ciała wynoszącej co najmniej 10 kg, chorzy na atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami układu dopełniacza, lub u których stosowano ekulizumab przez co najmniej 3 miesiące i wykazano odpowiedź na ekulizumab.

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

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

Standardem opieki u chorych z aHUS jest ekulizumab, podawany we wlewie dożylnym co dwa tygodnie. Rawulizumab, nowy, długo działający inhibitor C5, zatwierdzony przez EMA i FDA do leczenia aHUS, został opracowany na podstawie ekulizumabu w celu poprawy wyników leczenia chorych przy jednoczesnym zmniejszeniu częstotliwości dawkowania (wlewy co osiem tygodni).

METODYKA

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

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

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

Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, tj. na wynikach następujących badań klinicznych: *aHUS-C08-002*, *aHUS-C10-003* i *aHUS-C10-004* dla EKU oraz *ALXN1210-aHUS-311* i *ALXN1210-aHUS-312* dla RAW, przy pomocy których porównano wnioskowaną technologię z komparatorem używając techniki *propensity scoring*, opisanej w badaniu *Tomazos 2022*.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model Markowa dostarczony przez Wnioskodawcę. W modelu Markowa uwzględniono dane kosztowe oraz komparator odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszty leków, koszty przepisania i podania leku, koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnim horyzoncie czasowym. Należy zaznaczyć, iż w niniejszej analizie perspektywa wspólna tożsama jest z perspektywą płatnika publicznego.

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

WYNIKI

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Wyniki przedstawione w publikacjach *Levy 2019 ab konf* jak i *Wühl 2020 ab konf* wskazują, że chorzy otrzymujący rawulizumab w domu spędzają mniej czasu na leczeniu, co przyczynia się do zmniejszenia utraty produktywności w porównaniu z chorymi leczonymi ekulizumabem w klinice. Analizy wrażliwości wykazały, że rawulizumab obniżył koszty w porównaniu z ekulizumabem, niezależnie od populacji chorych (w tym chorych pediatrycznych) lub strategii leczenia. Rawulizumab, zgodnie z wynikami przedstawionymi w publikacji *Wang 2020*, obniżył koszty terapii w amerykańskiej populacji dorosłych chorych z aHUS o 32%, a w populacji dzieci o 36% w populacji dzieci w porównaniu z ekulizumabem.

Finansowanie rawulizumabu u chorych we wnioskowanym wskazaniu przyniesie znaczące korzyści zarówno chorym i ich rodzinom w zakresie zmniejszenia obciążenia związanego z leczeniem, w związku z wlewami ograniczonymi do jednego na 8 tygodni. Leczenie poprawi jakość życia chorych poprzez zmniejszenie obciążenia infuzjami i innymi potencjalnymi konsekwencjami powtarzalnych nakłuc żylnych i wlewów, bez zmniejszenia skuteczności oraz



bezpieczeństwa. Korzyści wynikające z możliwości zmniejszenia częstości wlewów bez utraty skuteczności leczenia mają szczególne znaczenie w zapewnieniu wyższej jakości życia w przypadku dzieci cierpiących na aHUS.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

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

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

Populacja:

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

Interwencja:

- rawulizumab (RAW).

Komparator:

- ekulizumab (EKU).

Wyniki:

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

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu chorych z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym [*Analiza kliniczna*].

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

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na dostosowanym do warunków polskich modelu otrzymanym od Zamawiającego, w którym uwzględniono wyniki porównania pośredniego dla RAW względem EKU (używając metody *propensity scoring*) stosowanych w Polsce w leczeniu chorych z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym. Ze względu na porównywalną

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

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model Markowa zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości / scenariuszy wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (cena przy której koszt inkrementalny jest równy zero).

3. Perspektywa

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

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

4. Ocena wyników zdrowotnych

4.1. Skuteczność kliniczna

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

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



wystąpił powrót do właściwej liczby płytek krwi, u 77% odnotowano normalizację stężenia LDH, natomiast co najmniej 25% spadek stężenia kreatyniny wystąpił u 59% uczestników badania. Rawulizumab wpłynął także na poprawę funkcjonowania nerek – poprawę poziomu eGFR (ang. *estimated glomerular filtration rate*, szacunkowy wskaźnik przesączania kłębuszkowego) obserwowano u 68% chorych, a średni wzrost szacowanej wartości filtracji kłębuszkowej wyniósł 29 ml/min/1,73 m³. W związku z poprawą stanu zdrowia, chorzy odczuli poprawę jakości życia – u 84% badanych wystąpił 3-punktowy wzrost wyniku w skali FACIT (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy* – kwestionariusz oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych).

Rawulizumab wykazał także wysoką skuteczność w populacji pediatrycznej, w której odpowiedź cTMA (ang. *complement gene variant-mediated thrombotic microangiopathy* – mikroangiopatia zakrzepowa zależna od genów dopełniacza) odnotowano u ponad 70% chorych. Normalizacja liczby płytek krwi wystąpiła u 93% badanych, normalizacja stężenia LDH u 86%, natomiast poprawa wyniku opisującego stężenie kreatyniny w osoczu była zauważalna u 79% uczestników badania. Rawulizumab w istotny sposób poprawił funkcje nefrologiczne – odnotowano wzrost wartości eGFR względem stanu sprzed badania średnio o 84 ml/min/1,73 m³. U 84% uczestników badania wykazano zmianę stadium PChN (przewlekłej choroby nerek) na mniej zaawansowaną, natomiast 80% chorych poddawanych dializie mogło ją zaprzestać w trakcie kilku pierwszych tygodni leczenia rawulizumabem.

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

Analiza skuteczności na podstawie danych zbalansowanych

Zastosowanie metody ujednocniającej charakterystyki grup chorych przyjmujących rawulizumab i ekulizumab pozwoliło na pośrednie porównanie skuteczności obu technologii medycznych pod względem ocenianych w badaniach punktów końcowych. Ze względu na różnice w poziomie uzyskiwanej odpowiedzi pomiędzy chorymi poddanymi przeszczepieniu nerki (zauważalnie słabsza reakcja na zastosowane leczenie) i chorymi, którzy nie przeszli tego zabiegu, analizę prowadzono w trzech subpopulacjach: dwóch wyżej wymienionych oraz w grupie pacjentów pediatrycznych, którzy nie zostali poddani przeszczepieniu nerki.

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie klinicznej przedstawiono wyniki skuteczności w rozbiciu na grupy związane z przeszczepieniem nerek, w niniejszej analizie brano pod uwagę łączne populacje dzieci oraz dorosłych bez rozbicia na subpopulacje związane z transplantacją w każdej z tych grup wiekowych.

W związku z wykazaniem zbliżonej skuteczności, w niniejszej analizie minimalizacji kosztów skupiono się na dostępnych wynikach długoterminowego leczenia pozwalających określić koszty w dłuższej perspektywie, tj. na danych z badań z długim okresem obserwacji [Menne 2019], [REDACTED]

[REDACTED]

Wartości, uzasadnienie ich wyboru do uwzględnienia w analizie podstawowej oraz do testowania w analizie wrażliwości oraz analizie scenariuszy przedstawiono w rozdziale 8. (Tabela 14).

4.2. Profil bezpieczeństwa

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

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

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

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

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

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

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

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

Profil bezpieczeństwa rawulizumabu i ekulizumabu można uznać za zbliżony.

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

5. Technika analityczna

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



Takie podejście analityczne należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w Art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* odnaleziono badanie kliniczne umożliwiające porównanie rawulizumabu z ekulizumabem metodą *propensity scoring* – Tomazos 2022. Analiza wykazała brak różnic w skuteczności między RAW i EKU. W związku z tym, że w analizie uwzględniono jednakowy efekt zdrowotny dla porównywanych technologii medycznych, nie przedstawiono oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – postępowanie należy uznać za zgodne z punktem 5.3. *Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań*. W punkcie tym wskazano, że w przypadku braku różnic w efektach zdrowotnych, dopuszcza się przedstawienie różnicy w kosztach stosowania technologii wnioskowanej i komparatora zamiast inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności.

Zaznaczyć też należy, że w analizie odstąpiono od wyznaczenia współczynników kosztów-użyteczności dla RAW i EKU. W przypadku analizy minimalizacji kosztów zestawienie współczynników CUR¹ nie wnosi dodatkowych informacji do analizy. Ustalone w analizie ceny progowe skalkulowano tak, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt alternatywnej technologii medycznej o najkorzystniejszej relacji uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, refundowanej w omawianym wskazaniu, tj. EKU. W związku z tym, że uwzględniony w analizie efekt zdrowotny wynikający ze stosowania RAW i EKU jest porównywalny, ewentualne liczenie ceny progowej RAW w oparciu o współczynniki CUR, dałoby taki sam wynik, jak cena progowa policzona w analizie ekonomicznej (przy której różnica w kosztach terapii RAW i EKU równa jest zero). Zatem, pomimo tego, że w związku z zastosowaniem techniki minimalizacji kosztów odstąpiono od liczenia współczynników CUR, wyliczona w analizie ekonomicznej cena progowa spełnia również warunki wskazane w art. 13 *Ustawy o refundacji*.

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

¹ Wskaźnik kosztów-użyteczności; ang. *Cost-Utility Ratio*

6. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania RAW vs EKU w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano dostosowany do warunków polskich model Markowa otrzymany od Zamawiającego. Na podstawie danych jednostkowych z badań *ALXN1210-aHUS-311* i *ALXN1210-aHUS-312* określono charakterystykę początkową chorych włączonych do modelu, a więc początkowy wiek, odsetek kobiet/dziewcząt we włączonej populacji oraz dystrybucję ze względu na stan przewlekłej choroby nerek (ang. *chronic kidney disease*, CKD). Ponadto w modelu uwzględniono stałe w czasie prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia oraz prawdopodobieństwo nawrotu, na podstawie badań określających długookresowe efekty stosowania ekulizumabu [Menne 2019]. W modelu wykorzystano także zależne od wieku chorego prawdopodobieństwo zgonu.

6.1. Struktura modelu

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

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

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2016.

6.1.1. Stany uwzględnione w modelu

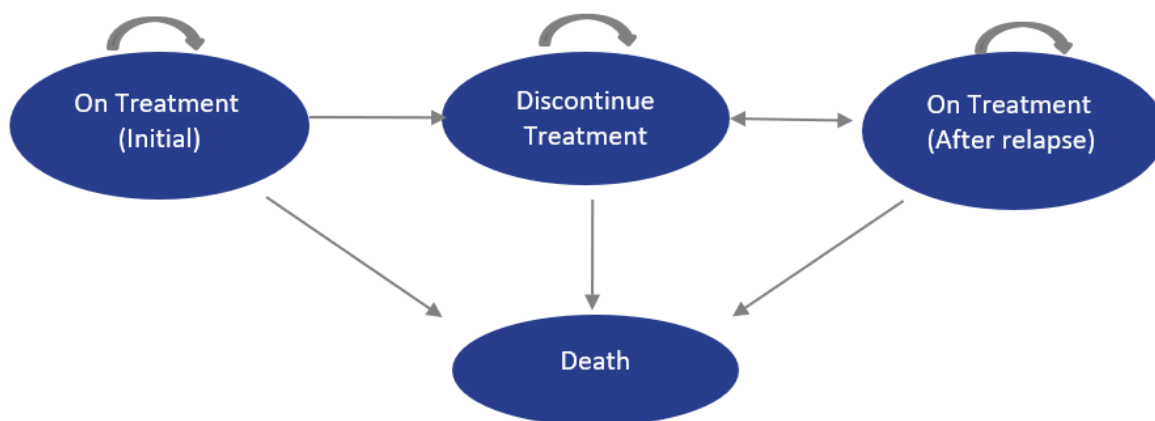
W modelu uwzględniono cztery stany:

1. Aktywne leczenie (*on treatment*),
2. Dyskontynuacja leczenia (*discontinuation*),
3. Nawrót choroby (*relapse*),
4. Zgon (*death*).

Zmiana pomiędzy stanami zachodzić mogła w cyklach 2-tygodniowych (co odpowiada długości jednego cyklu podawania EKU oraz stanowi dzielnik długości cyklu podawania RAW) w horyzoncie dożywotnym. Biorąc pod uwagę długość horyzontu czasowego w stosunku do długości cyklu, w ramach modelu odstąpiono od zastosowania korekty połowy cyklu.

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

Rysunek 1.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej



Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.

Stanem początkowym, czyli stanem, w którym chory pojawia się w modelu, jest stan „aktywne leczenie”. W tym stanie chory może pozostać do momentu wystąpienia dyskontynuacji (ze względu na niepowodzenie leczenia lub wystąpienie nadmiernej toksyczności) lub do śmierci (wówczas przechodzi do stanu „zgon”).

Stan „dyskontynuacja” jest stanem przejściowym. Stan przejściowy to taki stan, do którego chory może trafić, ale nie musi. Chory może trafić do stanu „dyskontynuacja” ze stanu „aktywne leczenie”. W stanie „dyskontynuacja” chory nie otrzymuje leczenia w postaci wlewu RAW lub EKU i pozostaje w tym stanie do momentu wystąpienia objawów nawrotu choroby (powraca wówczas do stanu „aktywne leczenie”) lub do śmierci (stan „zgon”).

Stanem końcowym w modelu jest stan „zgon”. Stan końcowy jest stanem pochłaniającym. Oznacza to, że chory nie ma możliwości przejścia z tego stanu do innego. Do stanu tego mogą przejść chorzy ze wszystkich innych stanów, tj. ze stanów „aktywne leczenie” (w tym aktywne leczenie po nawrocie) oraz „dyskontynuacja”.

Ze względu na brak podstaw do wnioskowania o przewadze terapeutycznej RAW nad EKU w analizie przyjęto, iż prawdopodobieństwa dyskontynuacji, nawrotu leczenia oraz zgonu w cyklu będą identyczne dla obu porównywanych interwencji.

Co więcej w modelu założono, iż dla obu porównywanych ramion nie występuje kolejna dyskontynuacji w trakcie aktywnego leczenia rozpoczętego w związku z nawrotem choroby, tj. chorzy będą kontynuować leczenia do śmierci. W analizie wrażliwości testowano taką możliwość.

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

Z uwagi na brak danych porównawczych pomiędzy obiema technologiami (EKU vs. RAW) w modelu nie rozpatrywano prawdopodobieństwa występowania działań/zdarzeń niepożądanych (nie wprowadzano obniżek w użyteczności ani nie szacowano kosztów tych działań/zdarzeń). Profil bezpieczeństwa został przyjęty jako porównywalny, a ewentualne występowanie działań/zdarzeń niepożądanych pojawia się w tym samym wymiarze w obu porównywanych ramionach.

6.1.2. Charakterystyka chorych wchodzących do modelu

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

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

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

CKD ze względu na szybkość przesączania kłębuszkowego eGFR, wskazaną w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Klasyfikacja etapów rozwoju CKD

Stadium		Opis	Filtracja kłębuszkowa eGFR [ml/min/1,73 m ²]
0		Brak uszkodzenia nerek, prawidłowy eGFR	> 90
1		Uszkodzenie nerek z prawidłowym lub zwiększonym eGFR	> 90
2		Uszkodzenie nerek z nieznacznym zmniejszeniem eGFR	60 – 89
3	3a	Utajona niewydolność nerek	45 – 59
	3b		30 – 44
4		Ciężkie zmniejszenie eGFR	15 – 29
5		Schyłkowa niewydolność nerek (ang., <i>end-stage renal disease</i> , ESRD)	< 15

W poniższej tabeli zawarto charakterystykę chorych zaczerpniętą z badań, rozpatrywane w analizie podstawowej modelowania dla obu rozpatrywanych kohort.

Tabela 2.
Charakterystyka początkowa chorych

Proporcję pomiędzy chorymi nieleczonymi a leczonymi wcześniej EKU (jednakową dla obu rozpatrywanych kohort, tj., dorosłych oraz dzieci i młodzieży) określono na podstawie analizy weryfikacyjnej *AWA Soliris 2016*, w której Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Nefrologii Dziecięcej określił liczbę chorych aktualnie chorych na aHUS, którzy mogliby zostać włączeni do Programu lekowego B.95 *Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (AHUS)* oraz nowo diagnozowanych chorych, którzy także mogliby zostać dołączeni do PL. Konsultant wojewódzki wskazał liczbę chorych na aHUS spełniających wszystkie kryteria

selekcji do proponowanego programu leczenia ekulizumabem, w liczbie 10 dzieci i młodzieży oraz 10 dorosłych, a także 1 - 2 nowych przypadków wśród dzieci i młodzieży i 1 - 2 nowych przypadków wśród dorosłych rocznie. Dzięki tym wskazaniom możliwe było oszacowanie odsetka chorych, którzy kontynuują terapię ECU (85%) względem nowo rozpoczynających terapię (15%).

6.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

Z uwagi na brak odpowiednich danych klinicznych w modelu nie uwzględniono możliwości przejścia chorych pomiędzy stany określone poziomem nasilenia CKD. Oznacza to, iż przypisanie chorego w stanie początkowym „aktywne leczenie” do konkretnej klasyfikacji CKD (od poziomu 0 do 5, gdzie poziom nasilenia 5 to schyłkowa niewydolność nerek – ESRD) jest trwałe w całym horyzoncie analizy, a chorzy mogą jedynie zakończyć leczenie (przejsć do stanu „dyskontynuacja”, z którego mogą przejść następnie do stanu „nawrót” i powrócić do aktywnego leczenia) lub mogą trafić do stanu „zgon”.

Parametry opisujące prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia oraz prawdopodobieństwo nawrotu oszacowano w następujący sposób:

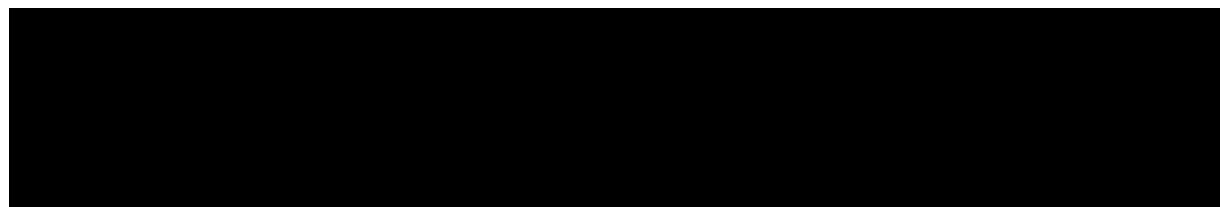
- w pierwszej kolejności założono, iż mediana czasu od rozpoczęcia leczenia do momentu zaprzestania leczenia [redacted]
[redacted]
[redacted] *Menne 2019]*, będą wykorzystane do oszacowania współczynnika wykładniczej funkcji parametrycznej opisującej odpowiednio czas do zakończenia leczenia oraz czas do wystąpienia nawrotu;
- następnie oszacowano współczynniki funkcji wykładniczych λ opisujące stałe w czasie prawdopodobieństwa przejścia odpowiednio ze stanu „aktywne leczenie” do stanu „dyskontynuacja” oraz ze stanu „dyskontynuacja” do stanu „nawrót choroby”;
- na dalszym etapie procesu dokonano konwersji oszacowanych rocznych prawdopodobieństw na prawdopodobieństwa w cyklu (2-tygodniowe).

Prawdopodobieństwa dyskontynuacji i nawrotu choroby są jednakowe dla chorych w każdym stanie choroby opisanym poziomem CKD (od 0 do 5). O ile należy przypuszczać, iż

dyskontynuacja leczenia może wpłynąć na pogorszenie się funkcjonowania nerek, brak jest wystarczających danych, iż któraś z porównanych interwencji względem komparatora może wpłynąć na opóźnienie manifestacji klinicznej zaburzeń funkcjonowania nerek w czasie od zakończenia aktywnego leczenia. Założono więc, iż moment dyskontynuacji nie ma wpływu na obsadę stanów związanych z CKD w czasie od zakończenia leczenia do momentu wystąpienia nawrotu i powrotu do przyjmowania EKU lub RAW.

Oszacowane w powyższym procesie prawdopodobieństwo zestawiono w poniższej tabeli.

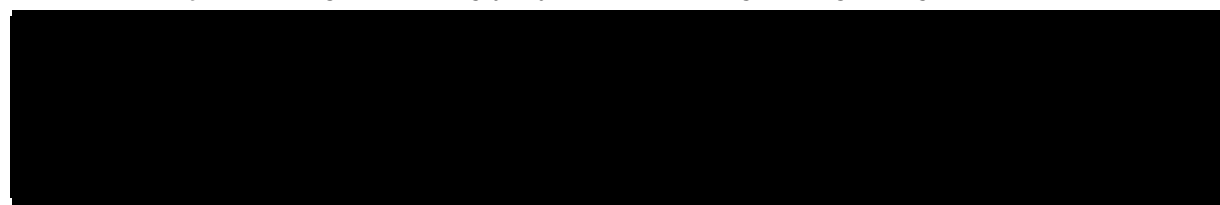
Tabela 3.
Prawdopodobieństwo przejścia między stanami



W modelu oszacowane prawdopodobieństwo przejścia są stosowane tylko do $p\%$ kwalifikujących się do zmiany stanu, podczas gdy pozostałe $1 - p\%$ pacjentów pozostaje w pierwotnym stanie zdrowia. Odsetki p określono również na podstawie badania *Menne 2019*. Autorzy publikacji *Menne 2019* przeprowadzili prospektywne badania obserwacyjne (mediana *follow-up* równa ponad 5 lat) na grupie 93 chorych (dorośli i osoby poniżej 18 roku życia) biorących udział w badaniach klinicznych dla ekulizumabu. Zgodnie z wynikami badania 45% chorych zaprzestało kontynuacji leczenia w trakcie jego trwania, natomiast 50% spośród nich powróciło do stosowania EKU w późniejszym okresie. Chorzy zaprzestający leczenia charakteryzowali się wyższym poziomem wskaźnika eGFR w porównaniu do chorych kontynuujących leczenie. Wykorzystując ten fakt, w modelu przyjęto, iż dyskontynuacja dotyczyć będzie grupy chorych o mniejszym nasileniu zaburzeń funkcjonowania nerek (w stanach od 0 do 3b zgodnie z klasyfikacją CKD). Chorzy w stanach CKD 4-5 pozostaną w trakcie aktywnego leczenia i nie zakończą go przed przejściem do stanu „zgon”.

W poniższej tabeli zestawiono odpowiednie wartości odsetków p .

Tabela 4.
Odsetki chorych, którzy kwalifikują się do stanów „dyskontynuacja” i „nawrót”





W modelu założono, iż chorzy powracający do leczenia wskutek nawrotu choroby znajdują się w tym samym stanie nasilenia przewlekłej choroby nerek (CKD) jak w momencie rozpoczęcia leczenia.

W przypadku prawdopodobieństwa zgonu śmiertelność określono na podstawie tablic trwania życia z 2018 r. publikowanych przez GUS. Ponadto w analizie wrażliwości uwzględniono standaryzowany współczynnik śmiertelności dla pacjentów w staniem CKD 5 / ESRD równy 5,6 [UK Renal Registry 2016].

6.3. Jakość życia

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

6.4. Horyzont czasowy w modelu

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

W związku z powyższym horyzont czasowy analizy został określony jako dożywotni. Biorąc pod uwagę strukturę modelu otrzymanego od Zamawiającego, przyjęto, że horyzontowi dożywotniemu odpowiada ok. 58-letni oraz ok. 94-letni horyzont czasowy, w zależności od rozpatrywanej kohorty chorych względem wieku – odpowiednio dorośli oraz dzieci i młodzież (przy czym 1 rok to 364 dni). Ponadto w analizie wrażliwości testowano wartości arbitralne dla tego parametru w celu weryfikacji stabilności wyniku, przyjmując maksymalny czas do pierwszej dyskontynuacji, czyli ok. 7 lat.

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

6.5. Dyskontowanie

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

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów. Wyniki zdrowotne w niniejszej analizie nie były rozpatrywane.

7. Analiza kosztów

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

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

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia (zwłaszcza *Programu lekowego*) w analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztowe ponoszone z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej:

- koszty leków;

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

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

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich:

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

uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 5.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt leczenia działań/zdarzeń niepożądanych	W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii w <i>Analizie klinicznej</i> nie wykazano różnic pomiędzy technologią ocenianą i komparatorem.
Koszt szczepienia przeciwko meningokokom	Przyjęto, że wszyscy chorzy, którzy nie byli leczeni wcześniej EKU, czy RAW powinni mieć wykonane szczepienie – koszt jest więc nieróżniący. Chorzy, którzy leczeni byli wcześniej ekulizumabem, a w scenariuszu nowym rozpoczną leczenia rawulizumabem, odbyli szczepienie przeciwko meningokokom przed rozpoczęciem terapii EKU.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z: zapisów *Programów lekowych*, *Charakterystyk Produktów Leczniczych* oraz badań *ALXN1210-aHUS-311* i *ALXN1210-aHUS-312* – a także badań, w których chorzy przyjmowali ECU - *C08-002*, *C08-003* (dorośli i dzieci), *C10-004* (dorośli) i *C10-003* (dzieci).

Koszt ekulizumabu oszacowano na podstawie *Wykazu leków refundowanych*. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych przyjęto w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ [*Zarządzenie programy lekowej*].

7.1. Koszt leków

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

7.1.1. Dawkowanie leków

RAWULIZUMAB

Na podstawie *ChPL Ultomiris®* i projektu programu lekowego *Leczenia atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) Rawalizumabem* określono dawkowanie rawulizumabu we wnioskowanym wskazaniu. Zalecany schemat dawkowania u dorosłych pacjentów z aHUS obejmuje podanie dawki nasycającej drogą infuzji dożylną, a następnie podawanie tą samą drogą dawek podtrzymujących. Podawane dawki uzależnione są od masy ciała pacjenta. Dawki podtrzymujące należy podawać co 8 tygodni (co 4 tygodnie w przypadku dzieci z masą ciała 10 – 20 kg), rozpoczynając po 2 tygodniach od podania dawki nasycającej. Szczegółowe dawkowanie zostało przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 6.). Dozwolone są sporadyczne odstępstwa od schematu dawkowania o ± 7 dni względem zaplanowanego dnia infuzji (z wyjątkiem pierwszej dawki podtrzymującej rawulizumabu), lecz kolejna dawka powinna zostać podana zgodnie z pierwotnym schematem.

W przypadku pacjentów zmieniających leczenie z ekulizumabu na rawulizumab dawkę nasycającą rawulizumabu należy podać po upływie 2 tygodni od ostatniej infuzji ekulizumabu. Następnie należy co 8 tygodni (co 4 tygodnie w przypadku dzieci z masą ciała 10 – 20 kg)

podawać dawki podtrzymujące, rozpoczynając po 2 tygodniach od podania dawki nasycającej, zgodnie z instrukcjami przedstawionymi w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Schemat dawkowania rawulizumabu w oparciu o masę ciała

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

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

EKULIZUMAB

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

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

Dawkowanie u dzieci i młodzieży uzależnione jest od masy ciała chorych. Chorzy w tej grupie wiekowej o masie ciała powyżej 40 kg przyjmują tę samą dawkę co dorośli chorzy. Schemat dawkowania w przypadku chorych o masie ciała poniżej 40 kg (oraz dla pozostałych chorych) przedstawiono szczegółowo w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Schemat dawkowania ekulizumabu w oparciu o masę ciała



Zakres masy ciała (kg)	Dawka nasycająca (mg)	Dawka podtrzymująca (mg)
Powyżej 40 kg	900 mg przez 4 tygodnie (raz na tydzień)	1 200 w tyg. 5., a następnie 1 200 co 2 tyg.
Od 30 do 40	600 mg przez 2 tygodnie (raz na tydzień)	900 w tyg. 3., a następnie 900 co 2 tyg.
Od 20 do 30	600 mg przez 2 tygodnie (raz na tydzień)	600 w tyg. 3., a następnie 600 co 2 tyg.
Od 10 do 20	600 mg w tyg. 1.	300 w tyg. 2., a następnie 300 co 2 tyg.
Od 5 do 10	300 mg w tyg. 1.	300 w tyg. 2., a następnie 300 co 3 tyg.

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

Początkowy rozkład względem masy ciała dla obu rozpatrywanych kohort określono na podstawie danych jednostkowych z badań klinicznych dla RAW – wspomniane *ALXN1210-aHUS-311* (dorośli) i *ALXN1210-aHUS-312* (dzieci) – oraz w przypadku kohorty dziecięcej badań, w których chorzy przyjmowali EKU - *C08-002*, *C08-003* i *C10-003*. Dla kohorty dziecięcej dołączono dane z szerszego zakresu badań ze względu na niską liczebność danych jednostkowych z *ALXN1210-aHUS-312*. Wartości odsetków przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8.
Odsetki chorych z daną masą ciała

RAW			EKU		
Zakres masy ciała (kg)	Odsetek dorosłych	Odsetek dzieci	Zakres masy ciała (kg)	Odsetek dorosłych	Odsetek dzieci
Od 10 do 20	0,0%	32,1%	Od 10 do 20	0%	32,1%
Od 20 do 30	0,0%	17,0%	Od 20 do 30	0%	17,0%
Od 30 do 40	0,0%	13,2%	Od 30 do 40	0%	13,2%
Od 40 do 60	19,3%	24,5%	Powyżej 40	100%	37,7%
Od 60 do 100	71,9%	13,2%			
Powyżej 100	8,8%	0,0%			

Dynamikę przyrostu masy ciała wraz z wiekiem u dzieci i młodzieży określono na podstawie danych publikowanych w GUS [Dane GUS]. Oszacowano, iż roczny przyrost masy ciała u dzieci do 18 roku życia wynosi ok. 3,3 kg.

7.1.2. Ceny leków

RAWULIZUMAB

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 16.3.

[REDACTED]

[REDACTED] Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu, cenę hurtową brutto oraz wysokość limitu finansowania. Ze względu na liniowość ceny względem liczby mg w opakowaniach nie ma znaczenia dla szacowania limitu finansowania, które opakowanie będzie wyznaczało podstawę limitu w grupie.

[REDACTED]

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

Tabela 9.
Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN)

[REDACTED]

EKULIZUMAB

Ekulizumab jest obecnie finansowany w programie lekowym i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Finansowanie dotyczy dwóch wskazań: PNH i atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

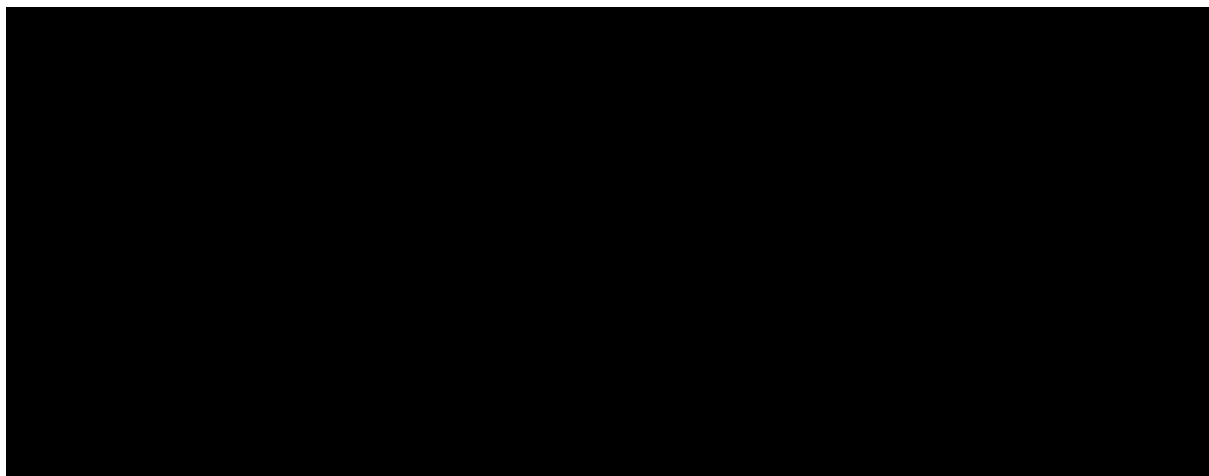
[Redacted content]

7.1.3. Zestawienie kosztów leków

W oparciu o dawkowanie, ceny leków wyznaczono koszt jednostkowy leków w przeliczeniu na opakowanie oraz w cyklu leczenia. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 10.
Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN)

[Redacted table content]



7.2. Koszty przepisania i podania leków

Zarówno RAW jak i EKU podawane są choremu w postaci infuzji dożylniej przez odpowiednio przeszkolony personel medyczny (*ChPL Ultomiris®*, *ChPL Soliris®*). Zgodnie z poszczególnymi *Sprawozdaniami z działalności NFZ za lata 2018 – 2021 w ramach Programu lekowego leczenia aHUS*, EKU zrefundowano następującej liczbie chorych:

- 2018 – 20 chorych;
- 2019 – 34 chorych;
- 2020 – 51 chorych;
- 2021 – 77 chorych.

W ramach leczenia pacjentów sfinansowano także produkty rozliczeniowe przedstawione w poniższych tabelach.

Tabela 11.

Produkty rozliczeniowe sfinansowane w ramach *Programu lekowego leczenia aHUS (lata 2018-2019)*

Nazwa produktu rozliczeniowego	2018		2019	
	Liczba rozliczonych jednostek rozliczeniowych w poszczególnych zakresach	Liczba osób objętych programem	Liczba rozliczonych jednostek rozliczeniowych w poszczególnych zakresach	Liczba osób objętych programem
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	29	4	18	7

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

Tabela 12.

Produkty rozliczeniowe sfinansowane w ramach *Programu lekowego leczenia aHUS (lata 2020-2021)*

Nazwa produktu rozliczeniowego	2020		2021	
	Liczba rozliczonych jednostek rozliczeniowych w poszczególnych zakresach	Liczba osób objętych programem	Liczba rozliczonych jednostek rozliczeniowych w poszczególnych zakresach	Liczba osób objętych programem
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	24	6	24	14
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci	13	14	22	13
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	563	43	957	63
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	5	3	12	5

Nazwa produktu rozliczeniowego	2020		2021	
	Liczba rozliczonych jednostek rozliczeniowych w poszczególnych zakresach	Liczba osób objętych programem	Liczba rozliczonych jednostek rozliczeniowych w poszczególnych zakresach	Liczba osób objętych programem
Diagnostyka w programie leczenia aHUS – 1 rok terapii	13	36	20	49
Diagnostyka w programie leczenia aHUS – 2 i kolejny rok terapii	13	26	27	43
Eculizumab - P – Pozajelitowo (Parental) - 1 mg	540 317	51	980 100	77

Zgodnie z przedstawionymi powyżej danymi w przypadku znaczącej większości chorych sfinansowano co najmniej jeden raz produkt rozliczeniowy *hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu*. W przypadku odpowiednio 4 i 7 chorych w 2018 r., 7 i 17 chorych w 2019 r., 6 i 14 chorych w 2020 r. i 14 i 13 chorych w 2021 r. produkt *hospitalizacja związana z wykonaniem programu* i *hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci*. Wycena produktów *hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu* oraz *hospitalizacja związana z wykonaniem programu* wynosi 486,72 PLN, i taką wartość przypisano kosztowi podania leków RAW i ECU. W przypadku podania u dzieci przyjęto wycenę produktu *hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci*, równą 540,80 PLN [Zarządzenie programy lekowej].

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

7.3. Koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego

W przypadku chorych nieleczonych wcześniej ekulizumabem, założono, że koszt kwalifikacji do programu, będzie kosztem nieróżniącym, gdyż badania konieczne do rozpoczęcia leczenia ekulizumabem bądź rawulizumabem w programach lekowych są do siebie zbliżone. W analizie podstawowej przyjęto, że dla chorych, którzy stosowali wcześniej ekulizumab i rozpoczną stosowanie rawulizumabu przyjęto, koszt kwalifikacji chorych do programu lekowego nie będzie dodatkowo naliczany, gdyż wszystkie badania diagnostyczne w programie leczenia

aHUS rozliczane są w ramach kosztu diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia. Założenie to podyktowane zostało wątpliwościami dotyczącymi rozliczania świadczenia kwalifikacji dla chorych aHUS leczonych w PL. Albowiem, nie odnaleziono w dostępnych danych ze sprawozdań działalności NFZ rozliczeń świadczenia *Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności dla Programu lekowego leczenia aHUS*.

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

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

7.4. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia

Zgodnie z *Zarządzeniem programy lekowe* przyjęto, że koszt diagnostyki i monitorowania w ramieniu EKU będzie równy wycenie produktów rozliczeniowych 5.08.08.0000104 *Diagnostyka w programie leczenia atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) – 1 rok terapii* oraz 5.08.08.0000105 *Diagnostyka w programie leczenia atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) – 2 i kolejny rok terapii dla Programu leczenia aHUS*. Koszty wskazanych świadczeń pokrywany przez płatnika publicznego (w formie rocznego ryczałtu) określono na poziomie odpowiednio 6 021,33 PLN i 1 997,33 PLN.

Z kolei w ramieniu RAW przyjęto, iż w związku z mniejszą częstotliwością wizyt diagnostycznych (względem EKU), ryczałt za diagnostykę w przypadku terapii RAW będzie niższy zgodnie ze stosunkiem liczby wizyt w ciągu 1. roku terapii RAW względem EKU oraz liczby wizyt w ciągu 2. i kolejnych lat terapii. W analizie przyjęto zatem, że wartości ryczałtów za diagnostykę w programie lekowym dla terapii RAW powinna wynieść odpowiednio 2 484,99 PLN i 998,67 PLN. Takie wartości kosztów przyjęto zatem w ramieniu RAW.

7.5. Całkowity koszt różniący

Całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne zostały podsumowane w poniższej tabeli. Należy wziąć pod uwagę orientacyjny charakter poniższych wartości, który wynika z faktu, że w różnych cyklach modelu oraz w zależności od stanów, w jakich przebywa chory, koszty te mogą się od siebie różnić. Przedstawione koszty dotyczą sytuacji, w której chorzy pozostają w trakcie aktywnej terapii.

Wszystkie koszty zostały oszacowane z perspektywy płatnika publicznego. Wartości kosztów w perspektywie wspólnej są tożsame.

Tabela 13.
Koszty stosowania porównywanych technologii (PLN)

8. Założenia i dane wejściowe

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

Tabela 14.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Parametry modelu				
Stopa dyskonta kosztów	5%	alter	0%	Wytoczne AOTMiT
Dni w roku	364	n/d	n/d	Założenie
Dni w miesiącu	30,44	n/d	n/d	Założenie
Horyzont czasowy (lata)	dożywotni	■	■	■
■	■	■	■	■
Częstotliwość podawania leku Soliris® w podtrzymaniu (tygodnie) bez modyfikacji leczenia	2	n/d	n/d	ChPL Soliris®
Częstotliwość podawania leku Ultomiris® w podtrzymaniu (tygodnie)	8	n/d	n/d	ChPL Ultomiris®

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Odsetek chorych nieleczonych wcześniej EKU	15%	0%	100%	Testowanie wartości skrajnych	AWA Soliris 2016
Odsetek chorych leczonych wcześniej EKU	85%	0%	100%		
Rozkład względem stanu nasilenia CKD - dorośli	Tabela 2.	n/d		n/d	ALXN1210-aHUS-311
Rozkład względem stanu nasilenia CKD - dzieci	Tabela 2.	n/d		n/d	ALXN1210-aHUS-312
Rozkład względem masy ciała – dorośli i dzieci	Tabela 8.	n/d		n/d	ALXN1210-aHUS-311, ALXN1210-aHUS-312, , C08-003, i C10-003.
<p>Współczynnik śmiertelności dla chorych z przewlekłą niewydolnością nerek stopnia 5 / schyłkową niewydolnością nerek</p>					
Parametry kliniczne (skuteczność i bezpieczeństwo)					
Odsetek dyskontynuacji dla chorych z przewlekłą niewydolnością nerek stopnia 0-2 oraz 3a-3b	100%	0%		Uwzględnienie wartości skrajnych	Menne 2019

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Odsetek dyskontynuacji dla chorych z przewlekłą niewydolnością nerek stopnia 4 oraz 5	0%	100%		Uwzględnienie wartości skrajnych	Założenie
Czas do dyskontynuacji (lata) – dorośli					
Czas do dyskontynuacji (lata) - dzieci					
Odsetek chorych, u która obserwowana jest wznowa po dyskontynuacji	50%	0%	100%	Testowanie wartości skrajnych	<i>Menne 2019</i>
Czas od dyskontynuacji do wznowy (miesiące)	4,7	0,04	5,78	Wartość min - założenie o długości czasu do dyskontynuacji w wielkości jednego cyklu, wartość max na podstawie literatury - <i>Menne 2019</i>	<i>Menne 2019</i>
Parametry kosztowe					

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Koszt podania leku - infuzji dożylniej u dorosłych (PLN)	486,72	108,16	n/d	Zarządzenie programy lekowe
Koszt podania leku - infuzji dożylniej u dzieci (PLN)	540,80	108,16	n/d	Zarządzenie programy lekowe
Roczny koszt monitorowania w Programie lekowym leczenia aHUS - I rok terapii (PLN)	6 021,33	n/d	n/d	Zarządzenie programy lekowe
Roczny koszt monitorowania w Programie lekowym leczenia aHUS - II rok terapii (PLN)	1 997,33	n/d	n/d	Zarządzenie programy lekowe
Roczny koszt monitorowania w Programie lekowym leczenia PNH Rawulizumabem - I rok terapii (PLN)	2 484,99	n/d	n/d	Zarządzenie programy lekowe
Roczny koszt monitorowania w Programie lekowym leczenia PNH Rawulizumabem - II rok terapii(PLN)	998,67	n/d	n/d	Zarządzenie programy lekowe
Koszt kwalifikacji do Programu lekowego leczenia aHUS (PLN)	338,00	n/d	n/d	Zarządzenie programy lekowe

9. Wyniki analizy

9.1. Analiza kosztów-użyteczności

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

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

Tabela 15.



Tabela 16.



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

Tabela 17.

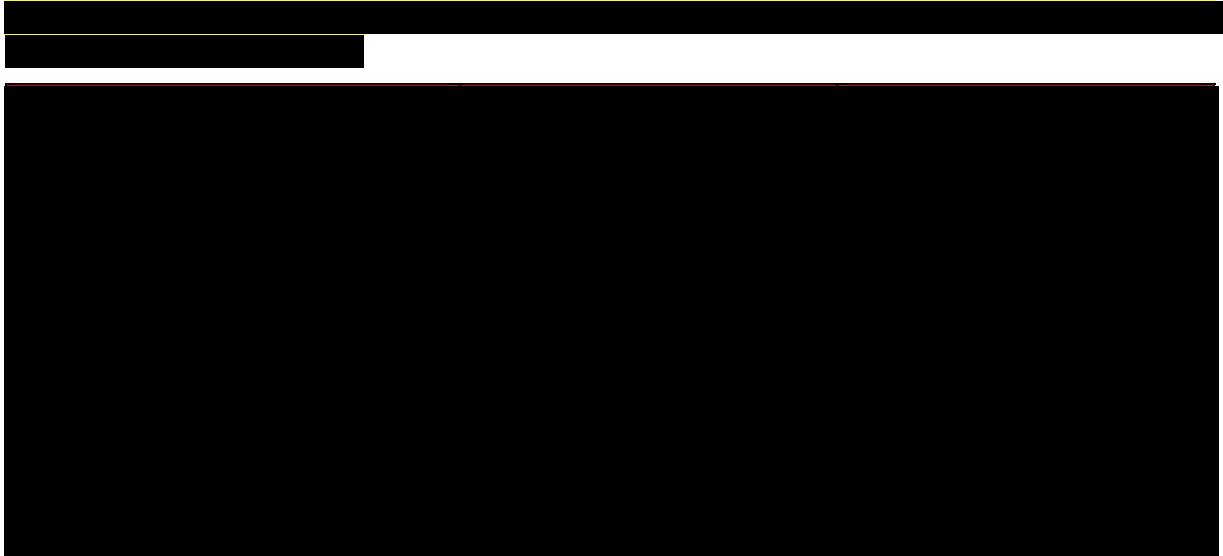
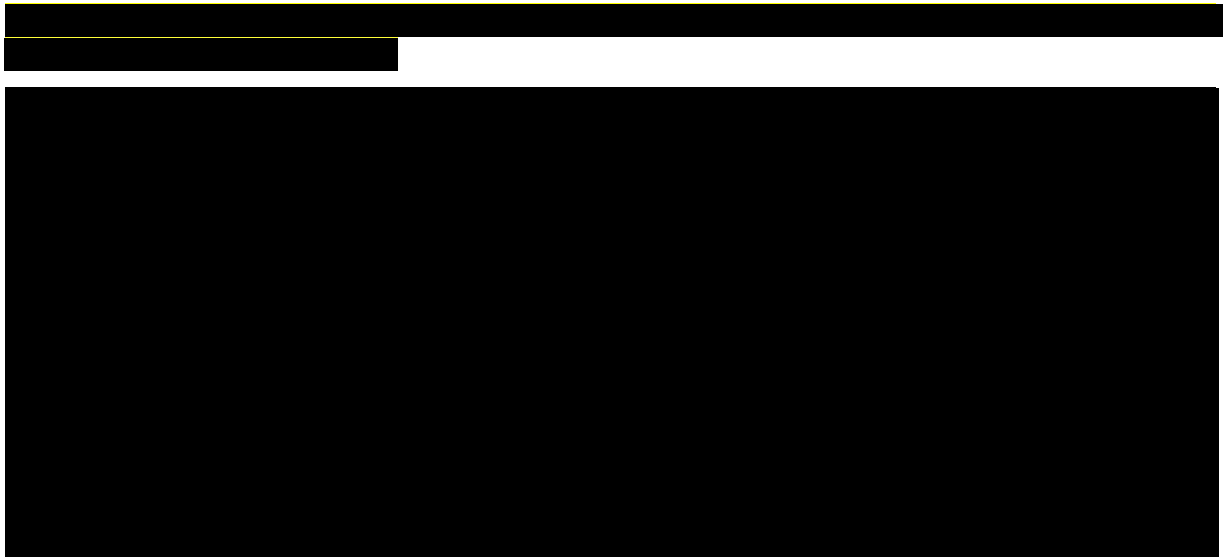


Tabela 18.



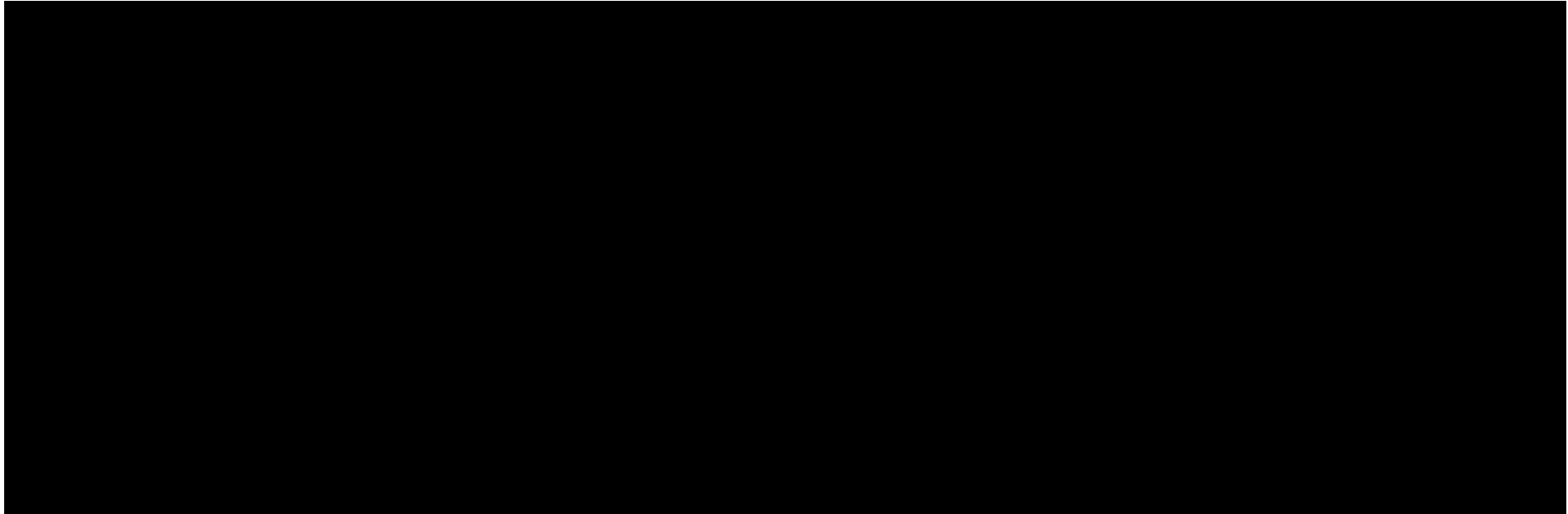
9.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

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

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

Tabela 19.

Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną



9.3. Analiza CUR

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

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

10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

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

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

10.1. Analiza wartości skrajnych

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

Tabela 20.



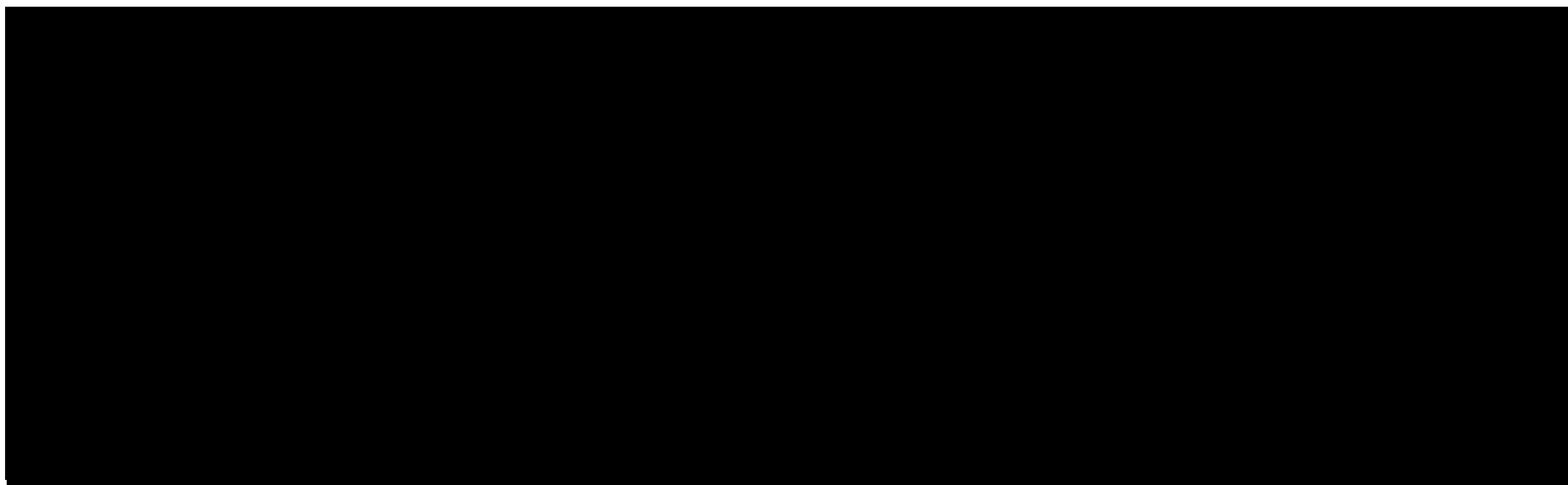
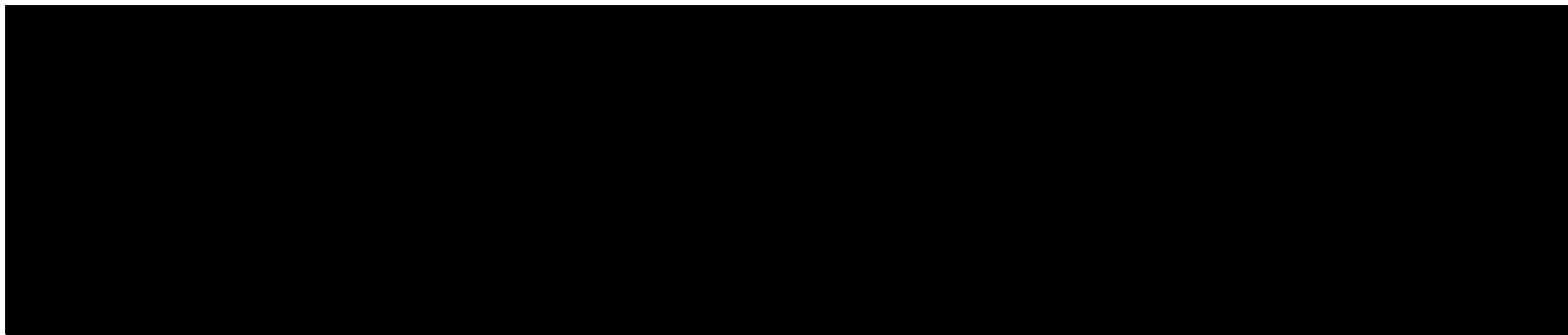


Tabela 21.



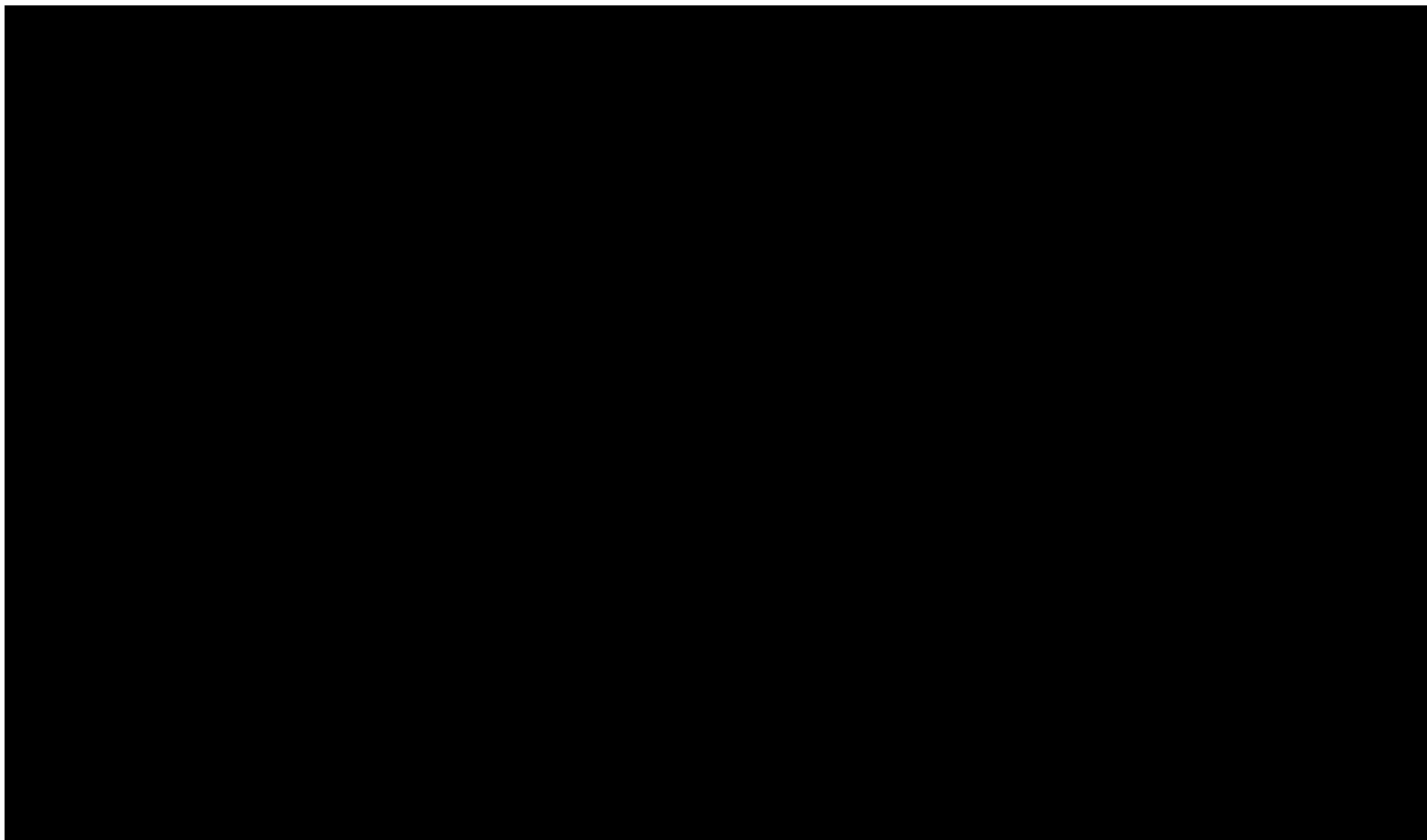
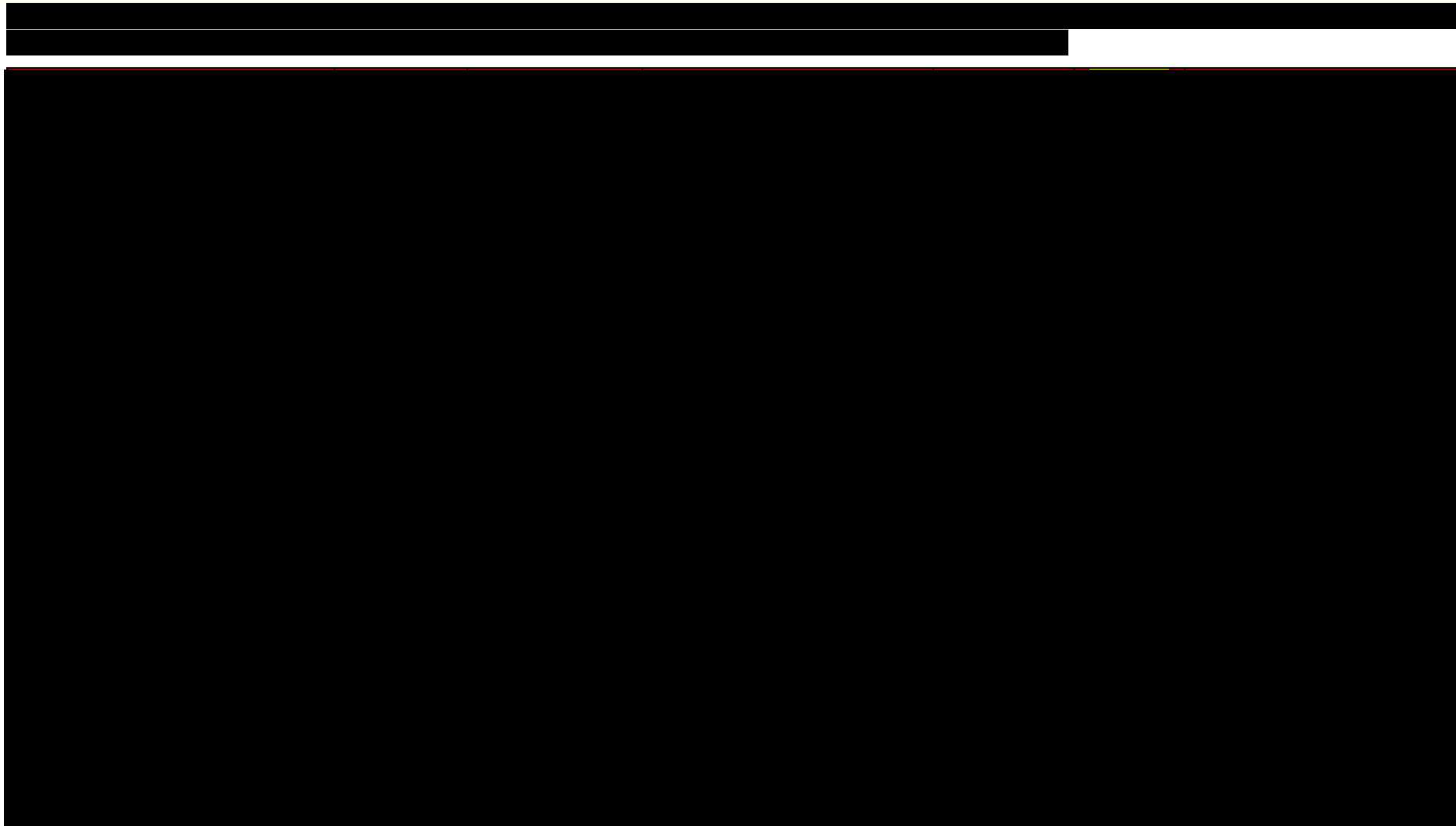


Tabela 22.

The content of the table is completely redacted with a solid black background.

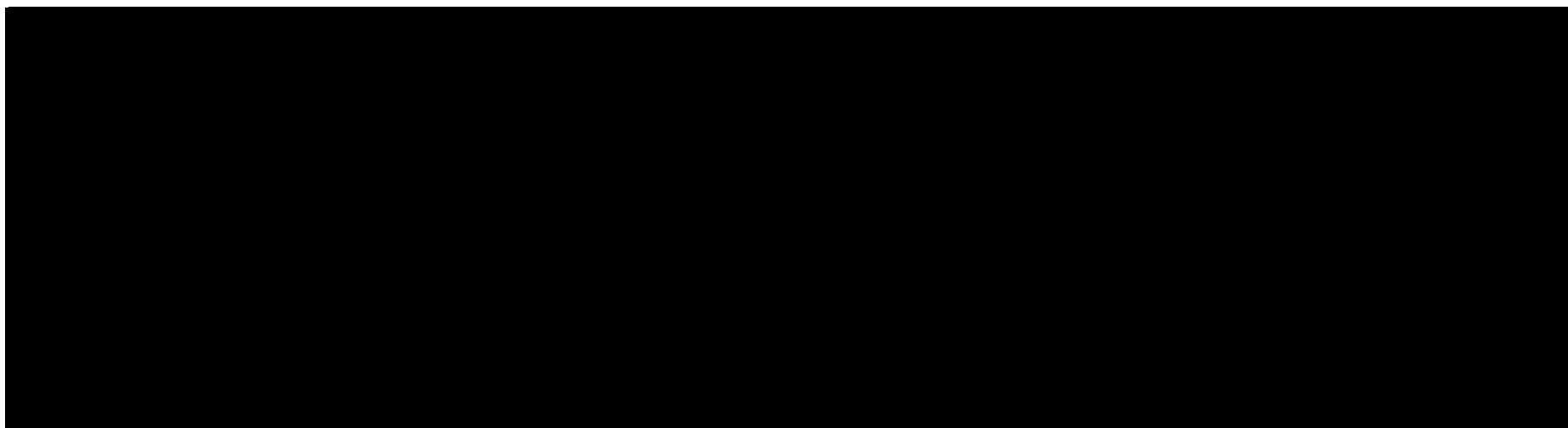
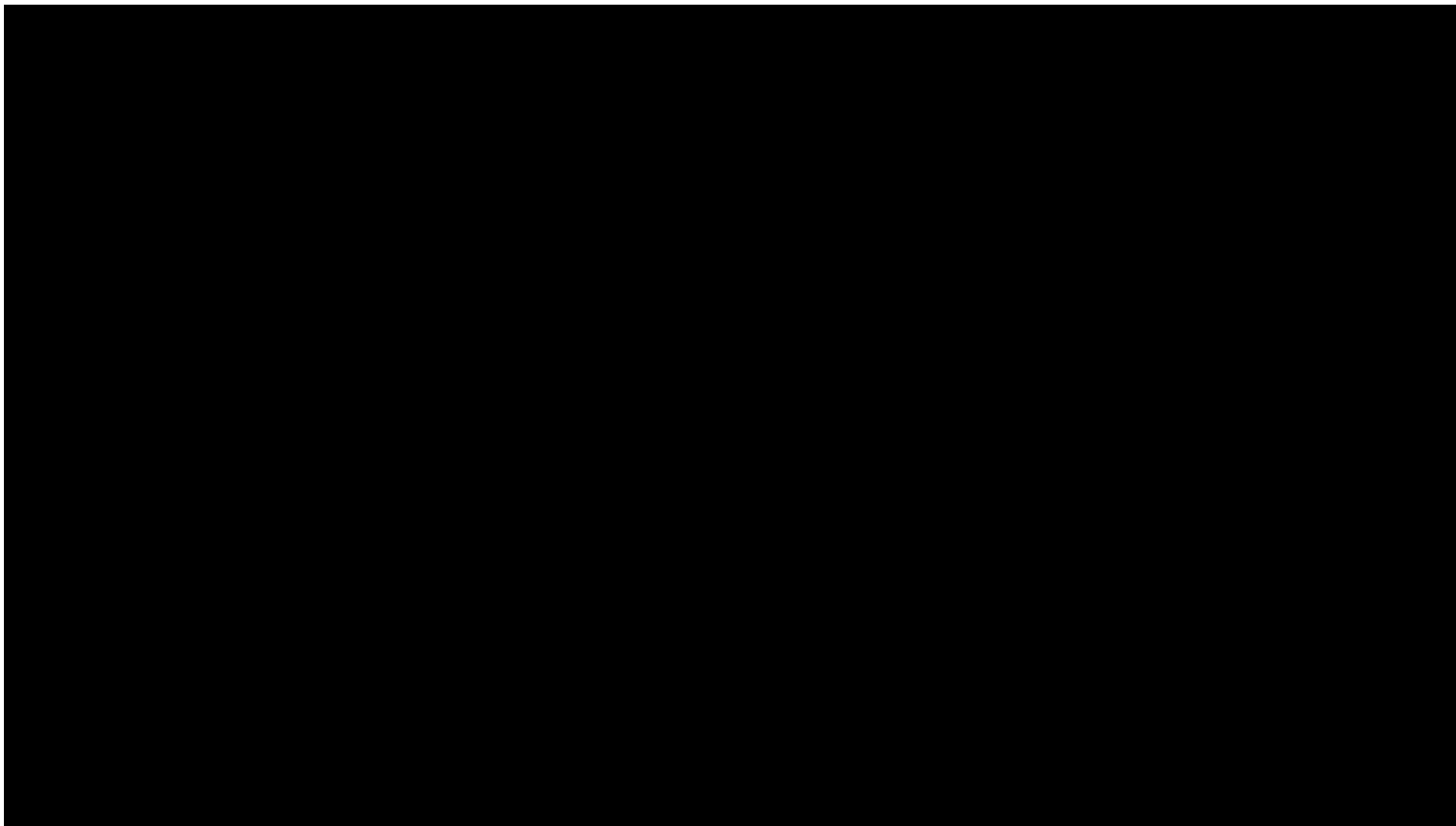


Tabela 23.

The content of the table is completely redacted with a large black rectangle. Only the header and a few lines of the table structure are visible as thin black bars.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

10.2. Analiza scenariuszy

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

Tabela 24.

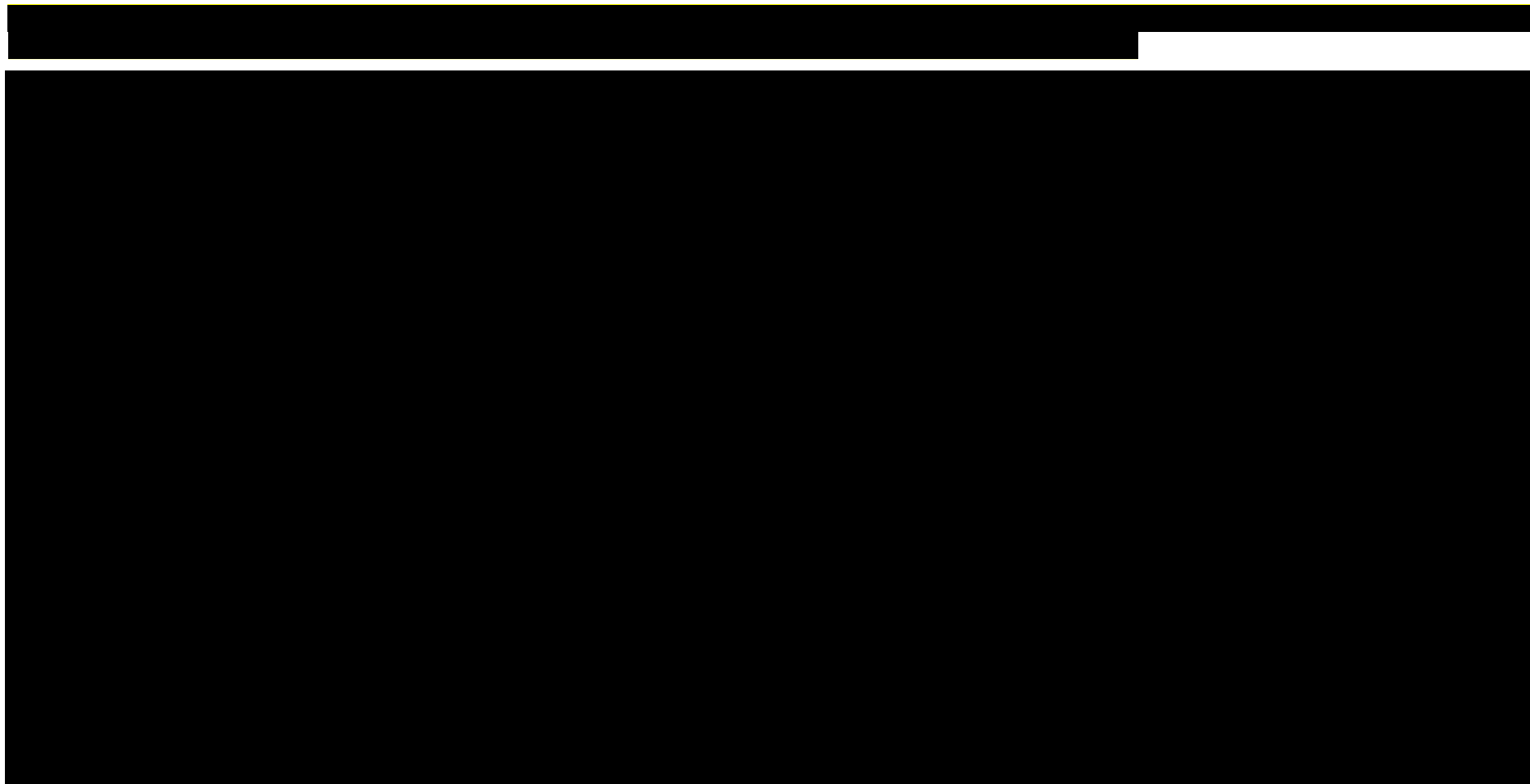
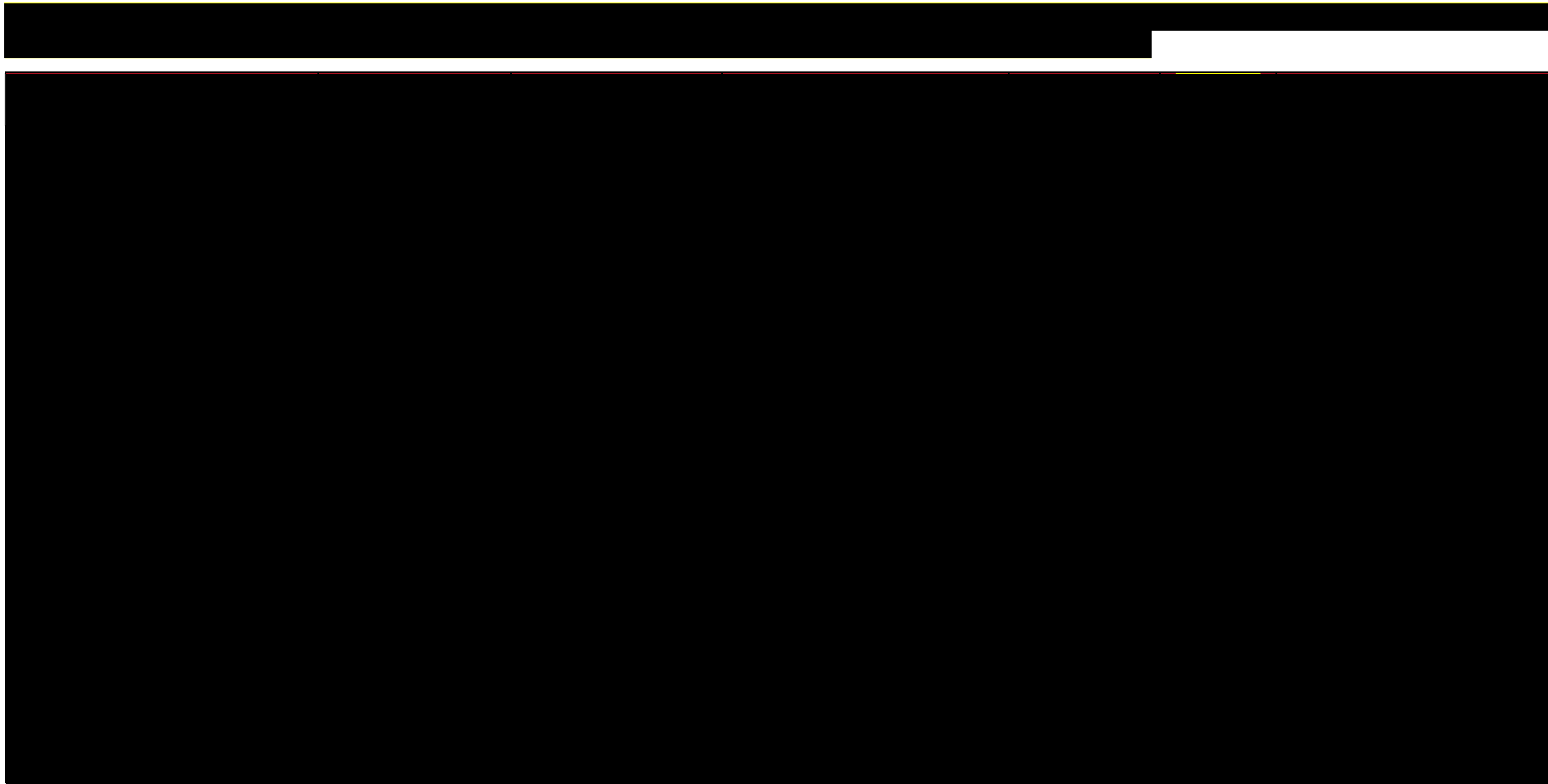


Tabela 25.

The table content is completely redacted with a large black rectangle covering the entire area below the caption.

Tabela 26.



n/c

Tabela 27.



n/c

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

11. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

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

12. Walidacja modelu

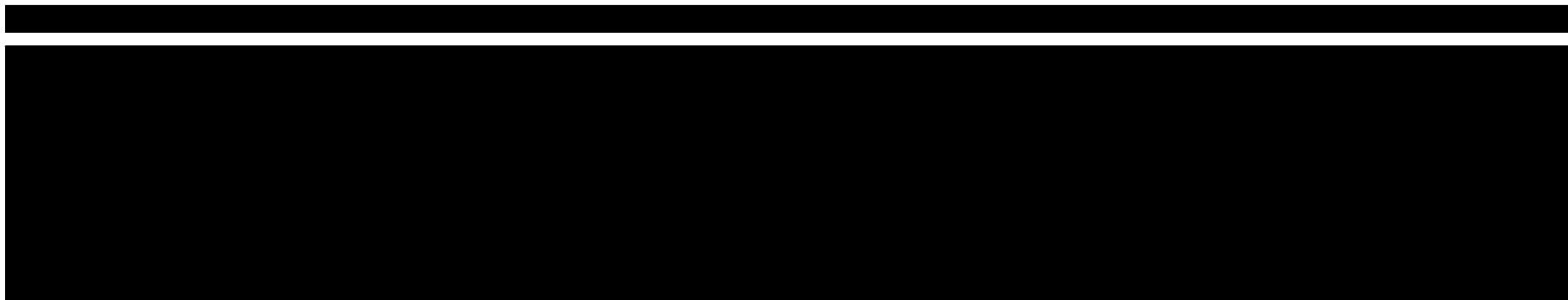
W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza scenariuszy oraz analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 9.3.

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

12.1. Walidacja wewnętrzna

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

Tabela 28.

The content of Table 28 is completely redacted with a solid black box.

W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu. Rozważono następujące równanie:

- odsetek chorych w stanie aktywnego leczenia, przed pierwszą dyskontynuacją + chorzy w trakcie pierwszej dyskontynuacji + chorzy w stanie aktywnego leczenia po pierwszej wznowie + chorzy w trakcie drugiej dyskontynuacji + chorzy w stanie aktywnego leczenia po drugiej wznowie + chorzy w trakcie trzeciej dyskontynuacji + chorzy w stanie aktywnego leczenia po trzeciej wznowie + skumulowany odsetek zgonów = 1;

W ramach walidacji przedstawione równanie zostały spełnione dla każdego cyklu.

12.2. Walidacja konwergencji

W toku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono jedną analizę ekonomiczną, *Wang 2020*, porównującą koszty stosowania RAW i EKU u pacjentów dorosłych i u dzieci z aHUS.

Analiza minimalizacji kosztów wykazała, iż RAW zapewnia redukcję kosztów względem EKU o 32,4% (zdyskontowane 3%-ową stopą dyskontową). W przeliczeniu na jednego pacjenta terapia RAW w porównaniu z EKU wykazała obniżenie kosztów o 32,4% w populacji dorosłych i 35,5% w populacji dzieci.

Całkowite koszty dożywnie RAW w porównaniu z EKU wyniosły odpowiednio 53 250 392 PLN² (12 148 748 USD) i 78 805 508 PLN (17 979 007 USD) w przypadku dorosłych oraz odpowiednio 50 791 785 PLN (11 587 832 USD) i 78 721 457 PLN (17 959 814 USD) w przypadku dzieci. Leczenie przed przerwaniem leczenia miało największy udział w całkowitych kosztach dla rawulizumabu (94,8% i 88,0%) oraz ekulizumabu (94,8% i 87,8%) odpowiednio u dorosłych i dzieci. W analizach wrażliwości rawulizumab zapewnił redukcję kosztów w porównaniu z ekulizumabem.

² Kurs 1 USD = 4,3832 PLN wg. tabeli NBP nr 097/A/NBP/2022 z dnia 2022-05-20

Analiza wrażliwości wykazała, że wielkość obniżenia kosztów terapii pacjentów RAW versus EKU była spójna we wszystkich scenariuszach analizy wrażliwości.

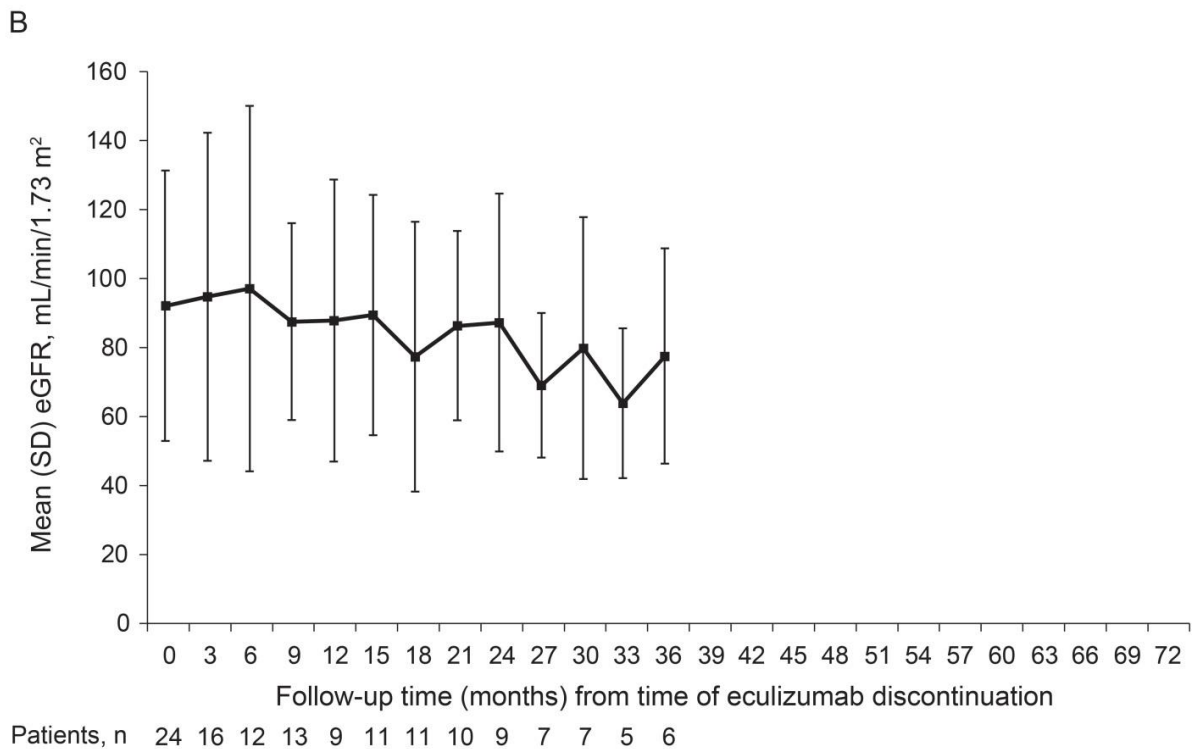
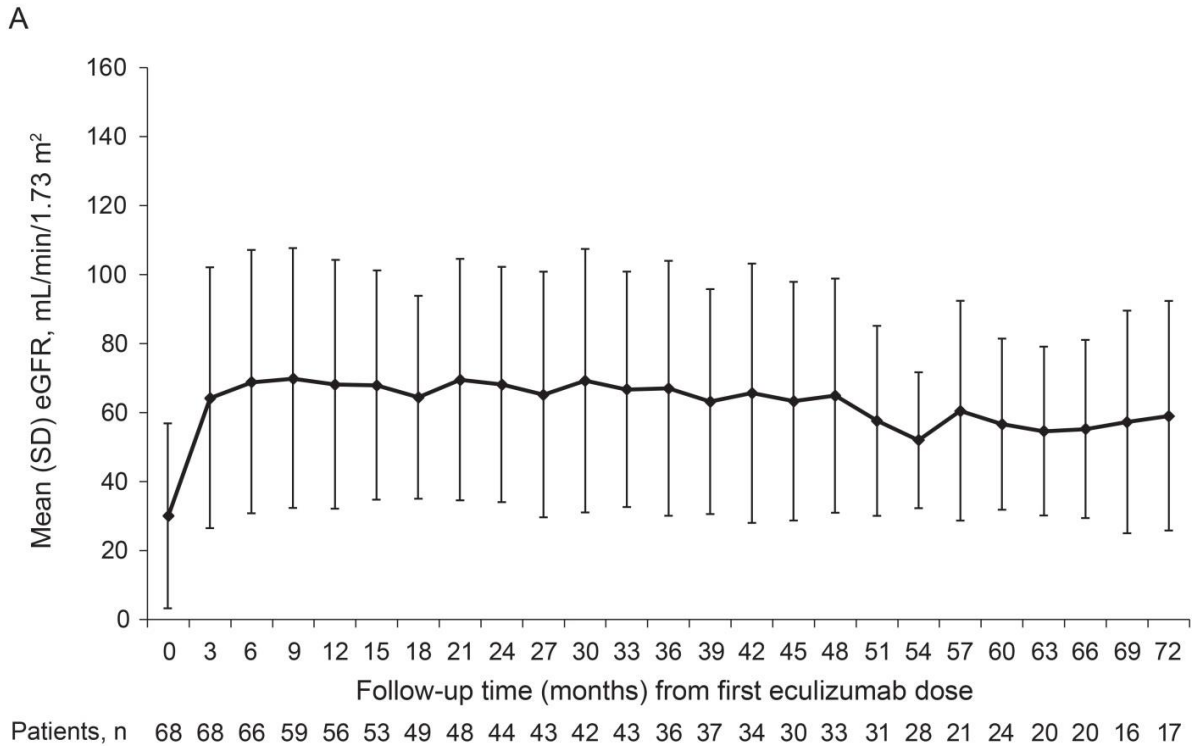
12.3. Walidacja zewnętrzna

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

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

Długoterminowych efektów wynikających z zastosowania ekulizumabu dostarcza badanie obserwacyjne *Menne 2019*. W badaniu obserwowano chorych uczestniczących w badaniach klinicznych dla EKU - mediana follow-up w badaniu wynosiła 65,7 miesiąca w całej włączonej kohorcie chorych (74,4 miesiąca w grupie chorych kontynuujących leczenie EKU – $n=51$, 65,4 miesiąca w grupie chorych zaprzestających leczenia i rozpoczynających je ponownie wskutek nawrotu – $n=21$ oraz 63,0 miesięcy w grupie chorych dyskontynuujących i nie powracających do aktywnego leczenia EKU – $n=21$). Badanie dostarcza istotnych wyników związanych z funkcjonowaniem nerek poprzez pomiar wskaźnika eGFR w czasie. Podczas początkowego okresu leczenia EKU doprowadził do szybkiej poprawy średniego eGFR, który następnie pozostał na poziomie ~ 60 ml/min/1,73 m² w trakcie kontynuacji leczenia. Mediana eGFR w grupie kontynuujących leczenie ($n=51$) wynosiła na początku badania 24 ml/min/1,73 m², a w momencie ostatniej obserwacji mediana ta wynosiła 24 ml/min/1,73 m². Leczenie EKU spowodowało znaczny spadek odsetka osób wymagających dializowania (z 35% w *baseline* do 2% w momencie ostatniej obserwacji). Chorzy, którzy zaprzestali leczenie mieli wyższy średni poziom eGFR w momencie przerwania, a w czasie obserwacji po odstawieniu EKU poziom eGFR nieco zmniejszał się lecz pozostał na poziomie > 60 ml/min/1,73 m². Mediana eGFR w grupie zaprzestających leczenia wynosiła na początku badania 12 ml/min/1,73 m², a w momencie ostatniej obserwacji mediana ta wynosiła 24 ml/min/1,73 m² (92,3 ml/min/1,73 m² w momencie dyskontynuacji). Na poniższym rysunku przedstawiono dynamikę poziomu eGFR w czasie, w dwóch grupach chorych: A – chorzy kontynuujący EKU, B – chorzy zaprzestający stosowania EKU (chorzy powracający na EKU zostali cenzurowaniu w momencie ponownego rozpoczęcia EKU).

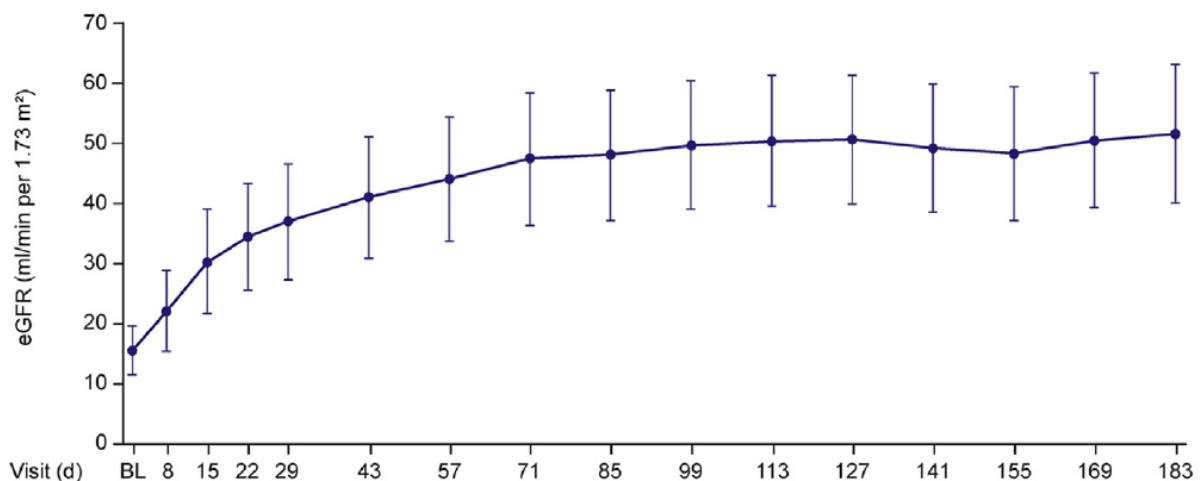
Rysunek 3.
Dynamika poziomu eGFR w czasie w dwóch grupach chorych ze względu na status aktywności leczenia EKU



Należy zauważyć, iż w momencie zaprzestania leczenia chorzy, którzy odstawiali EKU mieli wyższy poziom eGFR niż wartość *plateau* w trakcie aktywnego leczenia u chorych kontynuujących. Prawdopodobnie przywrócenie satysfakcjonującego poziomu funkcji nerek (rozumiane jako poziom eGFR bliski wartości 100 ml/min/1,73 m²) mogło przyczynić się do decyzji o zaprzestaniu leczenia.

Ocenę dynamiki poziomu eGFR w czasie w trakcie kontynuowania leczenia RAW dostarczają wyniki badania *Rondeau 2020*. W czasie 26 tygodni stosowania RAW poziom eGFR wzrósł z ok. 15,0 ml/min/1,73 m² w *baseline* do ok. 50 ml/min/1,73 m² na koniec okresu obserwacji. Trajektorię poziomu eGFR przedstawiono na poniższym rysunku.

Rysunek 4.
Dynamika poziomu eGFR w czasie w trakcie aktywnego leczenia RAW



Zarówno w przypadku kontynuacji terapii EKU jak i RAW można zaobserwować okres 3-miesięcznego wzrostu poziomu eGFR i ustabilizowania funkcji nerek po tym czasie. Wpływ obu terapii na ocenę wydolności nerek wydaje się zatem być porównywalny, co uwiarygadnia jednolite podejście do obsadzania chorych w stanach opisujących funkcjonowanie nerek (stany nasilenia CKD) w obu porównywanych ramionach.

Z kolei do potwierdzenia zasadności przyjęcia identycznego podejścia co do przechodzenia chorych w ramieniu EKU i RAW do stanów „dyskontynuacja” i „nawrót” niezbędnych jest więcej obserwacji dotyczących zwłaszcza chorych stosujących RAW. W badaniu *Menne 2019* autorzy zaobserwowali pewien trend wskazujący, iż chorzy zaprzestający leczenia mają mniejsze prawdopodobieństwa poprawy funkcji nerek w czasie, w stosunku do chorych

kontynuujących, a połowa chorych wraca do stosowania EKU wskutek nasilenia zaburzeń funkcjonowania nerek i nawrotu choroby. Konieczne są dalsze badania na grupach chorych przyjmujących RAW, aby potwierdzić ten trend również w kohorcie przyjmującej aktywne leczenie RAW.

W wyniku przeglądu dla kluczowych parametrów modelu odnaleziono dodatkowe publikacje, które opisywały odsetki dyskontynuacji oraz nawrotów wśród chorych – *Neave 2019* i *Macia 2017*. W ramach przeglądu *Macia 2017* przeanalizowano badania kliniczne dla ekulizumabu określając dyskontynuację wśród chorych na ok. 48% oraz odsetek wznowień na ok. 20%. Część z analizowanych badań dla ekulizumabu to te, które stanowiły wyjściową populację do badania opisywanego w *Menne 2019*. Dodatkowe dane z rejestru chorych na aHUS zaprezentowane w publikacji *Macia 2017* wskazują na odsetek 27% chorych przerywających leczenia oraz 16% powracających do terapii ekulizumabem. W publikacji *Neave 2019* określono natomiast odsetek dyskontynuacji dla chorych leczonych ekulizumabem na 53% a nawrót na 23%. Wartości związane z dyskontynuacją dla chorych, którzy przyjmowali ekulizumab są zbliżone do tych wykorzystanych w niniejszej analizie. Wskazania dla nawrotów są niższe, jednak badanie *Menne 2019* charakteryzuje się długim okresem follow-up, a także obejmuje chorych, których dane wykorzystano w szacowaniach niniejszej analizy (wagi chorych), wydaje się więc być dobrym przybliżeniem dla modelowania przebiegu choroby w leczeniu ekulizumabem. Ponadto ważnych danych dotyczących profilu bezpieczeństwa długotrwałego stosowania EKU dostarczają wyniki badania *Rondeau 2019*. Autorzy badania konkludują, iż nie ma różnic w występowaniu zdarzeń niepożądanych w grupie kiedykolwiek stosujących EKU vs. nigdy nie przyjmujących tej substancji (do badania włączono chorych z potwierdzonym aHUS), z wyjątkiem poważnym infekcji u dzieci. Z uwagi na podobne właściwości farmakodynamiczne pomiędzy EKU i RAW należy przypuszczać, iż założenie o braku różnic w profilu bezpieczeństwa jest wiarygodne.

13. Ograniczenia i założenia

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

- charakterystykę początkową chorych przyjęto na podstawie badań klinicznych dla RAW; przyjęcie parametrów klinicznych (wiek, masa ciała, odsetek kobiet/dziewcząt, rozkład według stanów nasilenia CKD) dla chorych na podstawie badań *ALXN1210-*

aHUS-311 i ALXN1210-aHUS-312 związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce;

- uwzględniono stałe w czasie prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia oraz prawdopodobieństwo nawrotu dla obu porównywanych interwencji, na podstawie badań określających długookresowe efekty stosowania ekulizumabu;
- przyjęto, iż profil bezpieczeństwa jest porównywalny dla obu porównywanych interwencji, a ewentualne występowanie działań/zdarzeń niepożądanych pojawia się w tym samym wymiarze w ramieniu EKU i RAW;
- założono, iż dla obu porównywanych ramion nie występuje kolejna dyskontynuacja w trakcie aktywnego leczenia rozpoczętego w związku z nawrotem choroby, tj. chorzy będą kontynuować leczenia do śmierci po ponownej kwalifikacji do leczenia;
- 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)*;
- założono, iż moment dyskontynuacji nie ma wpływu na obsadę stanów związanych z CKD w czasie od zakończenia leczenia do momentu wystąpienia nawrotu i powrotu do przyjmowania EKU lub RAW;
- w modelu przyjęto, iż dyskontynuacja dotyczyć będzie grupy chorych o mniejszym nasileniu zaburzeń funkcjonowania nerek (w stanach od 0 do 3b zgodnie z klasyfikacją CKD); chorzy w stanach CKD 4-5 pozostaną w trakcie aktywnego leczenia i nie zakończą go przed przejściem do stanu „zgon”;
- w przypadku prawdopodobieństwa zgonu śmiertelność określono na podstawie tablic trwania życia z 2018 r. publikowanych przez *GUS*.

W zakresie szacowania kosztów w niniejszej analizie wykorzystano następujące założenia:

- koszt leczenia działań/zdarzeń niepożądanych oraz koszt kwalifikacji do *Programu lekowego* uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych;
- Początkowy rozkład względem masy ciała dla obu rozpatrywanych kohort określono na podstawie danych jednostkowych z badań klinicznych dla RAW – wspomniane *ALXN1210-aHUS-311* (dorośli) i *ALXN1210-aHUS-312* (dzieci) – oraz w przypadku kohorty dziecięcej badań, w których chorzy przyjmowali EKU - *C08-002, C08-003*


i C10-003. Dla kohorty dziecięcej dołączono dane z szerszego zakresu badań ze względu na niską liczebność danych jednostkowych z ALXN1210-aHUS-312; dynamikę przyrostu masy ciała wraz z wiekiem u dzieci i młodzieży określono na podstawie danych publikowanych w GUS [Dane GUS].



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 bezpośrednio jak i pośrednio technologii medycznych nie było możliwe (*Analiza kliniczna*).


Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 364 dni.

14. Podsumowanie i wnioski końcowe

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



 Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie Wykazu leków refundowanych oraz odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ. 



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









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

Wyniki przedstawione w publikacjach *Levy 2019 ab konf* jak i *Wühl 2020 ab konf* wskazują, że chorzy otrzymujący rawulizumab w domu spędzają mniej czasu na leczeniu, co przyczynia się do zmniejszenia utraty produktywności w porównaniu z chorymi leczonymi ekulizumabem w klinice. Analizy wrażliwości wykazały, że rawulizumab obniżył koszty w porównaniu z ekulizumabem, niezależnie od populacji chorych (w tym chorych pediatrycznych) lub strategii leczenia. Rawulizumab, zgodnie z wynikami przedstawionymi w publikacji *Wang 2020*, obniżył koszty terapii w amerykańskiej populacji dorosłych chorych z aHUS o 32%, a w populacji dzieci o 36% w populacji dzieci w porównaniu z ekulizumabem.

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

15. Dyskusja

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

16. Załączniki

16.1. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub zagranicą

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

16.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

Kryteria włączenia badań:

- populacja: aHUS

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

Kryteria wykluczenia badań:

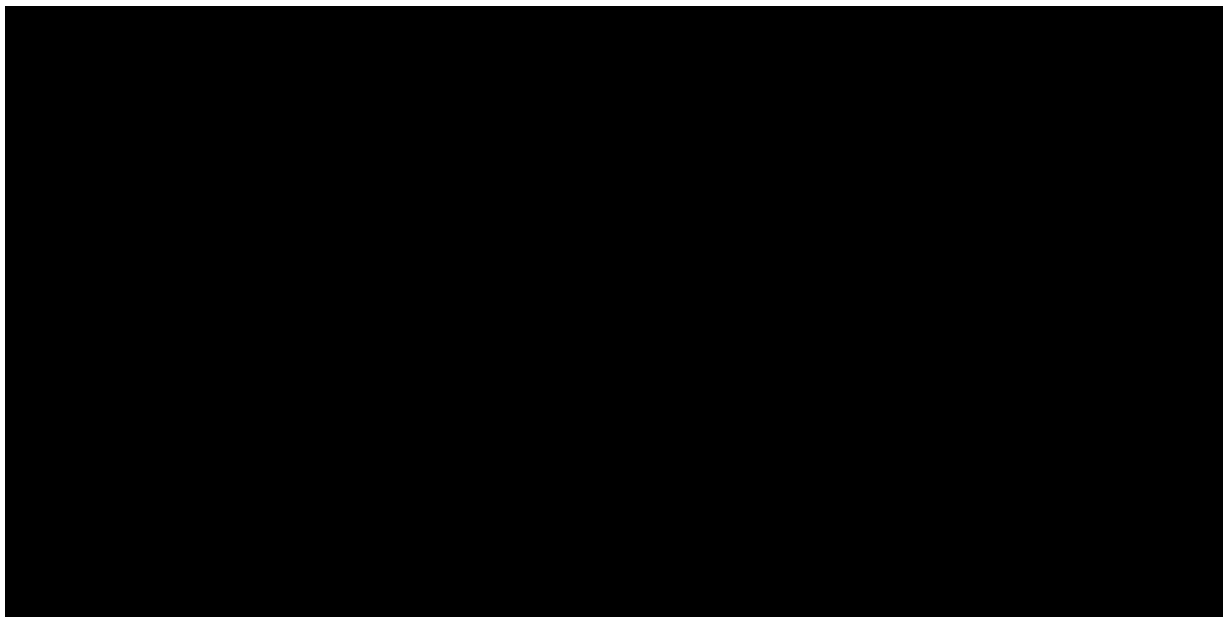
- **populacja:** aHUS
- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
- **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

16.1.2. Strategia wyszukiwania

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

Tabela 29.

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



Data ostatniego wyszukiwania: 19.05.2022

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę NICE. Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane z problemem zdrowotnym oraz stosowaną interwencją i komparatorami. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 30.

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



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

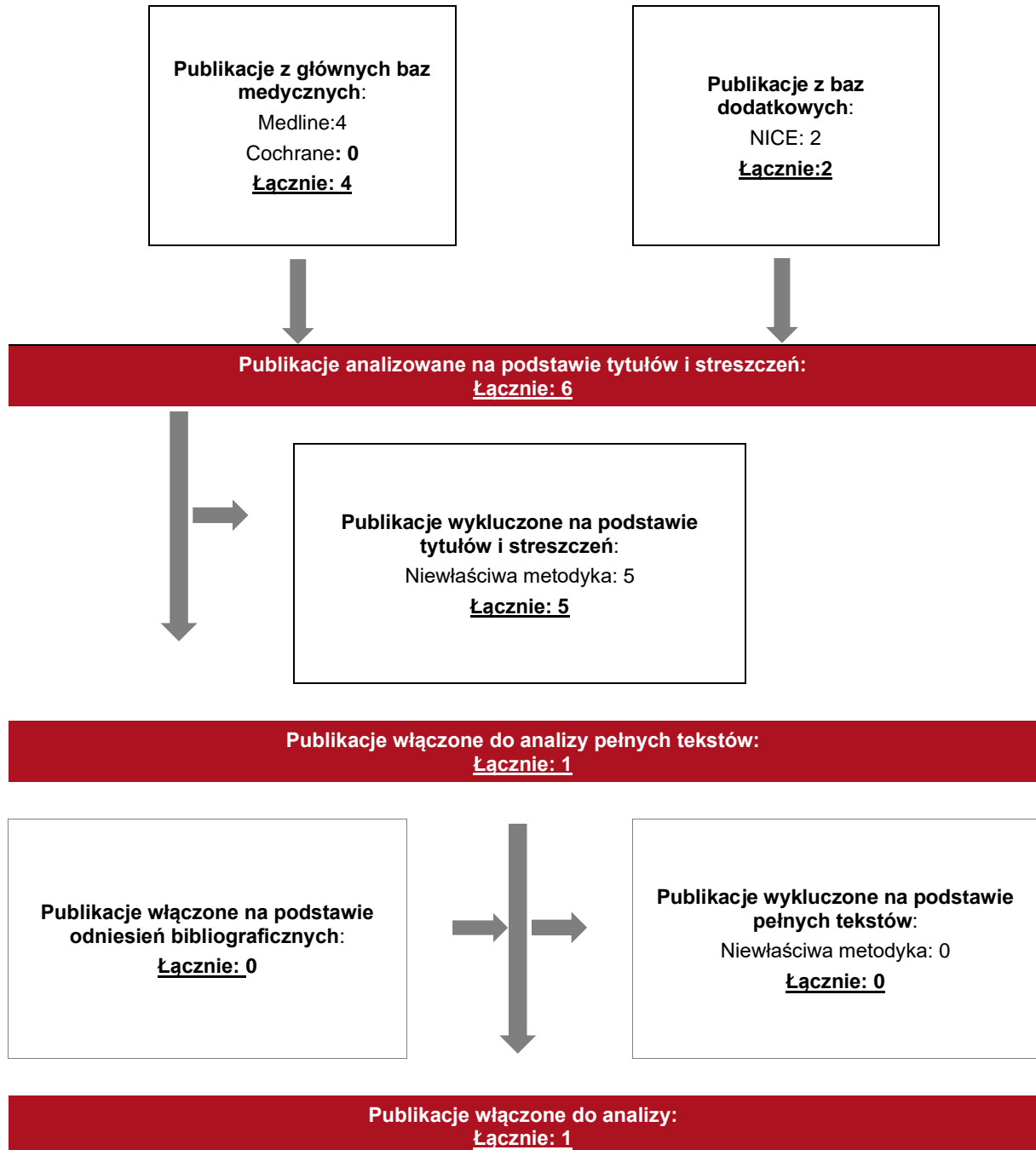
16.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 16.1.1.

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

Rysunek 5.

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



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 4 publikacje w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- w bazie Medline odnaleziono 4 publikacji;
- w bazie Cochrane odnaleziono 0 publikacji;
- w bazie NICE odnaleziono 2 publikacje.

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

Na uwagę zasługuje fakt, że w bazie NICE odnaleziono rekomendację dotyczącą stosowania RAW u pacjentów z aHUS [NICE 2021]. Rekomendacja wskazuje, że rawulizumab jest zalecany jako opcja leczenia atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) u osób o masie ciała 10 kg lub większej, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami układu dopełniacza lub u których stosowano ekulizumab przez co najmniej 3 miesiące i wykazano odpowiedź na ekulizumab. W rekomendacji oparto się na dowodach z badań klinicznych sugerujących, że rawulizumab jest skuteczny w leczeniu aHUS, jakkolwiek porównanie z ekulizumabem zostało przeprowadzone metodą pośrednią. Podkreślono, że z uwagi na fakt, iż rawulizumab jest rzadziej przyjmowany niż ekulizumab, można mówić w tym przypadku o poprawie jakości życia.

Rekomendacja NICE obwarowana jest warunkami finansowymi dotyczącymi ceny zbytu netto leku Ultomiris. Cena ta nie może przekraczać 24 811 PLN³ (£ 4 533) za fiolkę koncentratu z roztworem do infuzji 300mg/3ml oraz 90 975 PLN (£ 16 621) za fiolkę koncentratu z roztworem do infuzji 1100mg/11ml. Dodatkowo zaznaczono, że Wnioskodawca posiada dodatkową umowę z brytyjskim płatnikiem (NHS) w formie upustu liczonego na każdego pacjenta. Wysokość upustu jest niejawna.

³ Kurs 1 GBP = 5,4735 PLN wg. tabeli NBP nr 097/A/NBP/2022 z dnia 2022-05-20

16.1.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

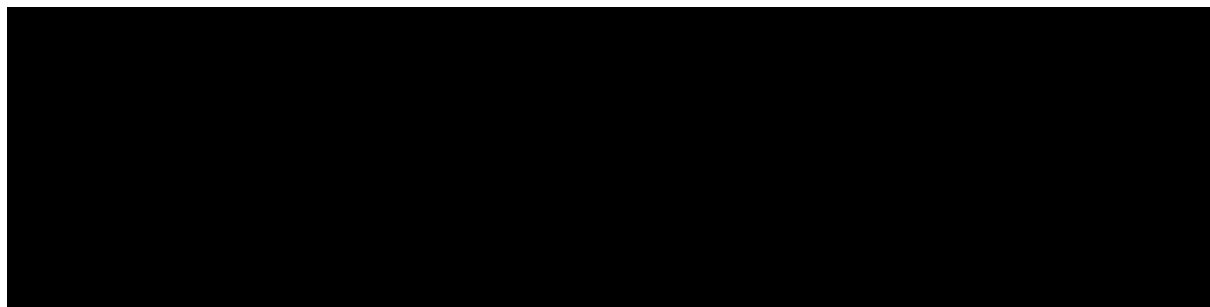
W ramach przeglądu odnaleziono jedną analizę porównującą zastosowanie RAW i EKU w populacji amerykańskiej pacjentów dorosłych i dzieci z aHUS. Analiza została przeprowadzona metoda minimalizacji kosztów, przy założeniu nieróżniących efektów zdrowotnych uzyskiwanych dla RAW i EKU.

16.2. Przeglądy systematyczne literatury dla kluczowych danych wejściowych modelu

W celu określenia odsetka nawrotów po zakończeniu leczeniu ekulizumabem bądź rawulizumabem przeszukano bazę Medline (poprzez wyszukiwarę PubMed), a wykorzystane zapytanie przedstawioną poniżej w tabeli.

Tabela 31.

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



Data ostatniego wyszukiwania: 25.05.2022

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 249 publikacji, z czego do analizy włączono 4 z nich. Dane z publikacji *Menne 2019* zostały wykorzystane w szacowaniach niniejszej analizy, natomiast pozostałe publikacje *Neave 2019* oraz *Macia 2017* zostały wykorzystane w rozdziale dotyczącym walidacji modelowania. Dodatkowo włączono także badanie *Menne 2018*, jednakże zdecydowano się nie przedstawiać jego wyników, ze względu na fakt, że w publikacja *Menne 2019* obejmuje opis tego samego badania z rozszerzoną liczbą chorych. W obu artykułach przedstawiono wyniki dla badania C11-003, w przypadku publikacji *Menne 2018* dla 87 chorych, a w *Menne 2019* – 93 chorych.

Przegląd *Macia 2017* opisuje zestaw przypadków związanych z dyskontynuacją stosowania ekulizumabu, a także charakteryzuje wartości dyskontynuacji na podstawie 5 badań klinicznych dla ekulizumabu oraz dane z rejestru chorych na aHUS. Na podstawie badań klinicznych dla ekulizumabu autorzy określili, że 61 na 130 chorych przerwało leczenie (na przestrzeni lat 2008 do 2015), a w dalszej obserwacji (dla mediany *follow-up* 24 tygodni) zaobserwowano wznowę objawów mikroangiopatii zakrzepowej u 12 chorych, przy czym ponowne leczenie rozpoczęło 9 z nich. Na podstawie danych z globalnego rejestru chorych na aHUS autorzy przytaczają, że wśród 296 chorych, których dane zbierano od 2014 roku 76 nich (27%) zaprzestało leczenia, z czego 12 z nich (16%) powróciło do leczenia ekulizumabem.

W badaniu *Neave 2019* opisane jest retrospektywne badanie 22 chorych przyjmujących ekulizumab, przedstawiające parametry związane postępowaniem choroby (eGFR, CKD, odsetek chorych z dializami) oraz z dyskontynuacją leczenia. Wśród 53% chorych nastąpiła dyskontynuacja leczenia ze względu na poprawę funkcjonowania hematologicznego i funkcji nerek, przy czym u 3 chorych (z 13, którzy zaprzestali leczenia, 23%) nastąpił nawrót choroby.

16.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że leku Ultomiris® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej oraz zgodności wskazań i przeznaczeń w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu. Mechanizmy działania rawulizumabu i ekulizumabu są do siebie zbliżone, rawulizumab pozwala jednak na utrzymujący się dłużej efekt całkowitego zahamowania wolnej postaci białka C5 w surowicy (stężenie $< 0,5$ $\mu\text{g/ml}$). Nie potwierdzono istotnej statystycznie wyższości RAW nad ECU, jednak leczenie rawulizumabem, ze względu na mniejszą częstotliwość podania leków może mieć wpływ na poprawę jakości życia chorych. Biorąc pod uwagę wymienione argumenty, uznano, że są one wystarczające do utworzenia odrębnej grupy limitowej dla tego preparatu.

Objęcie refundacją rawulizumabu może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Ultomiris® do jednej z już istniejących grup limitowych gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania

i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*.

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

Tabela 32.

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

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. – rozdział 9.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 10- 11.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 16.1.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> • oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii • oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 0.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	n/d
5.2.	dotatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dotatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dotatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dotatkowego roku życia) jest równy wysokości progno opłacalności	n/d













Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	TAK, rozdział 9.1
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	TAK, rozdział 9.1
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	n/d
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	n/d
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. I 8. Orsz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 8.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. I 8. Orsz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 13.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. I 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	n/d
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. I 8.	TAK, rozdział 8.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 8.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-5. I 8, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 10.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK


17. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja etapów rozwoju CKD.....	24
Tabela 2. Charakterystyka początkowa chorych.....	24
Tabela 3. Prawdopodobieństwo przejścia między stanami	26
Tabela 4. Odsetki chorych, którzy kwalifikują się do stanów „dyskontynuacja” i „nawrót”.....	26
Tabela 5. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	29
Tabela 6. Schemat dawkowania rawulizumabu w oparciu o masę ciała	31
Tabela 7. Schemat dawkowania ekulizumabu w oparciu o masę ciała	31
Tabela 8. Odsetki chorych z daną masą ciała	32
Tabela 9. Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN).....	33
Tabela 10. Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN).....	35
Tabela 11. Produkty rozliczeniowe sfinansowane w ramach <i>Programu lekowego leczenia aHUS (lata 2018-2019)</i>	36
Tabela 12. Produkty rozliczeniowe sfinansowane w ramach <i>Programu lekowego leczenia aHUS (lata 2020-2021)</i>	37
Tabela 13. Koszty stosowania porównywanych technologii (PLN).....	40
Tabela 14. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	42
Tabela 15. [REDACTED]	46
Tabela 16. [REDACTED]	46

Tabela 17.	[REDACTED]	[REDACTED]	47
Tabela 1.	[REDACTED]	[REDACTED]	47
Tabela 19.	Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną		49
Tabela 20.	[REDACTED]	[REDACTED]	51
Tabela 21.	[REDACTED]	[REDACTED]	52
Tabela 22.	[REDACTED]	[REDACTED]	54
Tabela 23.	[REDACTED]	[REDACTED]	55
Tabela 24.	[REDACTED]	[REDACTED]	58
Tabela 25.	[REDACTED]	[REDACTED]	

		
		59
Tabela 26.		
		
		
		60
Tabela 27.		
		
		
		61
Tabela 28.		
		64
Tabela 29.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	74
Tabela 30.	Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR oraz NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	75
Tabela 31.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	78
Tabela 32.	Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	80

18. Spis rysunków

Rysunek 1.	Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	22
		35

Rysunek 3. Dynamika poziomu eGFR w czasie w dwóch grupach chorych ze względu na status aktywności leczenia EKU	67
Rysunek 4. Dynamika poziomu eGFR w czasie w trakcie aktywnego leczenia RAW	68
Rysunek 5. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	76

19. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza kliniczna	[redacted] <i>Ultomiris® (rawulizumab) w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS), Analiza kliniczna</i> , MAHTA 2022
Analiza problemu decyzyjnego	[redacted] <i>Ultomiris® (rawulizumab) w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS), Analiza problemu decyzyjnego</i> , MAHTA 2022
AWA Soliris 2016	AOTMIT, <i>Analiza weryfikacyjna nr OT.4351.29.2016 do Wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Soliris (ekulizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (ICD-10 D59.3)</i> , 2016
ChPL Ultomiris®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ultomiris®
[redacted]	[redacted]
Dane GUS	Dane dostępne na stronie Głównego Urzędu Statystycznego https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/waga-osob-w-wieku-0-14-lat,24,1.html
Diagram PRISMA	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement</i> , PloS Med 2009, 6 (7)
Levy 2010 ab konf	Levy A., Chen PGF., Tomazos I., <i>Comparing productivity losses from treating atypical hemolytic uremic syndrome patients in the United States with eculizumab or ravulizumab in an infusion clinic or at home</i> , Value In Health, 2019
Łanda 2009	Łanda K., <i>Pricing, Ceny leków refundowanych, negocjacje i podział ryzyka</i> , Wydawnictwo CEESTAHC, Kraków/Warszawa 2009, str. 244-258
Macia 2017	Macia M., Moreno F., Dutt T., <i>Current evidence on the discontinuation of eculizumab in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome</i> , Clin Kidney J.2017, 10(3):310-319
Menne 2018	Menne J., Delmas Y., Fakhouri F., I in., <i>Eculizumab prevents thrombotic microangiopathy in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome in a long-term observational study</i> , Clin Kidney J. 2018, 12(2):196-205
Menne 2019	Menne J., Delmas Y., Fakhouri F., I in., <i>Outcomes in patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated with eculizumab in a long-term observational study</i> , BMC Nephrol 2019, 20(1):125
Neave 2018	Neave L., Gale D.P., Cheesman S., I in., <i>Atypical haemolytic uraemic syndrome in the eculizumab era: presentation, response to treatment and evaluation of an eculizumab withdrawal strategy</i> , Br J Haematol. 2019, 186(1):113-124
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
NICE 2021	<i>Ravulizumab for treating atypical haemolytic uraemic syndrome Technology appraisal guidance [TA710]</i> Data publikacji: 23.06.2021

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Rondeau 2020	Rondeau E., Scully M., Ariceta G., I in., <i>The long-acting C5 inhibitor, Ravulizumab, is effective and safe in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment</i> , <i>Kidney International</i> , 97, 1287–1296, 2020
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych
Sprawozdanie z działalności NFZ za 2018 r.	Uchwała Nr 12/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 czerwca 2019 r. w sprawie przyjęcia rocznego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2018 r. Strona internetowa: https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/88chwały-rady-nfz/uchwała-nr-122019iii,6491.html
Sprawozdanie z działalności NFZ za 2019 r.	Uchwała Nr 4/2020/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 27 sierpnia 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2019 r. strona internetowa: https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/88chwały-rady-nfz/uchwała-nr-42020iv,6534.html
Sprawozdanie z działalności NFZ za 2020 r.	Uchwała Nr 12/2021/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 23 czerwca 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2020 r. strona internetowa: https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-122021iv,6562.html
Sprawozdanie z działalności NFZ za 2021 r.	Uchwała Nr 3/2022/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 marca 2022 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2021 r. strona internetowa: https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-32022iv,6592.html
Tomazos 2022	Tomazos I., Hatswell A.J., Cataland S. i in. <i>Comparative efficacy of ravulizumab and eculizumab in the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome: An indirect comparison using clinical trial data</i> , <i>Clin Nephrol.</i> 2022; 97: 261-272
UK Renal Registry 2018	The Renal Association, <i>20th Annual Report of the Renal Association, UK Renal Registry</i> , NEPGRON 2018, 139 (suppl1)
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Ustawa o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto	Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
Wang 2020	Wang Y, Johnston K, Popoff E i in. <i>A US cost-minimization model comparing ravulizumab versus eculizumab for the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome</i> , <i>J Med Econ.</i> 2020 Dec;23(12):1503-1515

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Wuhl 2020 abstrakt konferencyjny	Wühl E., Adams B., Cheong H.I., <i>The long-acting complement inhibitor ravulizumab in children with atypical hemolytic uremic syndrome (interim analysis)</i> , Jahrgang, 49, 3, 87–160, 2020
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2022 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie Nr 43/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 kwietnia 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe