



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Ultomiris (rawulizumab)
w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-
mocznicowego (aHUS) ICD-10 D59.3

Analiza weryfikacyjna

nr OT.4231.44.2022

Data ukończenia: 25.10.2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Wykaz wybranych skrótów

95% CI	przedział ufności dla $\alpha=0,05$
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
COVID-19	choroba koronawirusowa typu 2019 (od ang. coronavirus disease 2019)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
EAN	europański kod towarowy (ang. european article number)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICD-10	międzynarodowa klasyfikacja chorób i stanów zdrowia
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
JGP	jednorodna grupa pacjentów
Komparator	<i>interwencja alternatywna finansowana w tożsamym wskazaniu ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</i>
LEK	baza Narodowego Funduszu Zdrowia, w której gromadzone są informacje dotyczące realizacji recept aptecznych u pacjentów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2021 r. poz. 974, 981) <i>substancja lub mieszanina substancji, przedstawiana jako posiadająca właściwości zapobiegania lub leczenia chorób występujących u ludzi lub zwierząt lub podawana w celu postawienia diagnozy lub w celu przywrócenia, poprawienia lub modyfikacji fizjologicznych funkcji organizmu poprzez działanie farmakologiczne, immunologiczne lub metaboliczne</i>
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	iloraz szans (odds ratio)

PESEL	numer identyfikacyjny zgodny z Powszechnym Elektronicznym Systemem Ewidencji Ludności
PKB	produkt krajowy brutto
PO	poziom odpłatności
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCT	randomizowane badania kliniczne
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMPT	system monitorowania programów terapeutycznych
SWIAD	baza świadczeń NFZ
Technologia	<p>technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach</p> <p><i>leki, urządzenia, procedury diagnostyczne i terapeutyczne stosowane w określonych wskazaniach, a także organizacyjne systemy wspomagające, w obrębie których wykonywane są świadczenia zdrowotne</i></p> <p>lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji</p> <p><i>środek spożywczy, o którym mowa w art. 24 ust. 2 pkt 1 i 4 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz. U. z 2020 r. poz. 2021) przeznaczony do dietetycznego odżywiania pacjentów pod nadzorem lekarza, którego stosowania nie można uniknąć przez modyfikację normalnej diety lub podawanie innych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego</i></p> <p><i>wyrób medyczny, wyposażenie wyrobu medycznego, wyrób medyczny do diagnostyki in vitro, wyposażenie wyrobu medycznego do diagnostyki in vitro, o których mowa w art. 2 ust. 1 pkt 33, 34, 38 i 39 ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych</i></p>
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
WBC	liczba leukocytów
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej	17
3.3.1. Metodologia badania rzeczywistej praktyki klinicznej	17
3.3.2. Liczebność populacji	17
3.3.3. Dane dla programu lekowego B.95	22
3.3.4. Wielkość refundacji	24
3.3.5. Opinie ekspertów klinicznych	25
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	27
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	27
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	30
3.5. Refundowane technologie medyczne	32
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	32
4. Ocena analizy klinicznej	33
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	33
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	33
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	34
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	34
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	34
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	37
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	38

4.2.	Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	38
4.2.1.	Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	38
4.2.1.1.	Badanie ALXN1210-aHUS-311 RAW (Rondeau 2020, Barbour 2021).....	39
4.2.1.2.	Badanie ALXN1210-aHUS-312 RAW (Ariceta 2021, Tanaka 2020)	45
4.2.1.3.	Porównanie RAW vs EKU (propensity scoring).....	52
4.2.2.	Informacje na podstawie innych źródeł.....	58
4.2.2.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	58
4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	60
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	61
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	61
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	61
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	61
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	62
5.2.1.	Wyniki analizy progowej	62
5.2.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	62
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	63
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	64
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	64
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	64
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	64
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	65
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	65
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	65
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	65
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	67
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	68
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	69
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	69
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	70
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	72
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	73
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	75
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	78
11.	Kluczowe informacje i wnioski	80
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	85
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	86
14.	Źródła.....	87

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami	13.09.2022 r. PLR.4500.1245.2022.13.RBO PLR.4500.1246.2022.13.RBO
---	---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:

Ultomiris (rawulizumab) konc. do sporządzania r-ru do inf., 100 mg/ml, 1 fiol. 11 ml, GTIN: 05391527740162

Ultomiris (rawulizumab) konc. do sporządzania r-ru do inf., 100 mg/ml, 1 fiol. 3 ml, GTIN: 05391527740179

- Wnioskowane wskazanie:

w ramach programu lekowego B.95. „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) ICD-10 D59.3”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Ultomiris (rawulizumab) konc. do sporządzania r-ru do inf., 100 mg/ml, 1 fiol. 11 ml, GTIN: 05391527740162
- [REDACTED]
 - Ultomiris (rawulizumab) konc. do sporządzania r-ru do inf., 100 mg/ml, 1 fiol. 3 ml, GTIN: 05391527740179
- [REDACTED]
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[REDACTED]

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny	Wnioskodawca
Alexion Europe SAS	Alexion Europe SAS
103-105, rue Anatole France	103-105, rue Anatole France
92300 Levallois-Perret	92300 Levallois-Perret
Francja	Francja

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 13 września 2022 r., o znakach: PLR.4500.1245.2022.13.RBO i PLR.4500.1246.2022.13.RBO (data wpływu do AOTMiT 32.09.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 poz. 523) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Ultomiris (rawulizumab) konc. do sporządzania r-ru do inf., 100 mg/ml, 1 fiol. 11 ml, GTIN: 05391527740162
- Ultomiris (rawulizumab) konc. do sporządzania r-ru do inf., 100 mg/ml, 1 fiol. 3 ml, GTIN: 05391527740179

w ramach istniejącego programu lekowego B.95. „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) ICD-10 D59.3”.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Ultomiris (rawulizumab) w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) u dorosłych oraz dzieci o masie ciała ≥ 10 kg, [REDACTED], Wersja 1.1, Warszawa, 23.08.2022 r.
- Analiza kliniczna dla leku Ultomiris (rawulizumab) w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) u dorosłych oraz dzieci o masie ciała ≥ 10 kg, [REDACTED], Wersja 1.1, Warszawa, 23.08.2022 r.
- Analiza ekonomiczna dla leku Ultomiris (rawulizumab), w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) u dorosłych oraz dzieci o masie ciała ≥ 10 kg, [REDACTED], Wersja 1.1, Warszawa, 23.08.2022 r.
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla leku Ultomiris (rawulizumab) w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) u dorosłych oraz dzieci o masie ciała ≥ 10 kg, [REDACTED], Wersja 1.1, Warszawa, 23.08.2022 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Ultomiris (rawulizumab) konc. do sporządzania r-ru do inf., 100 mg/ml, 1 fiol. 11 ml, GTIN: 05391527740162 Ultomiris (rawulizumab) konc. do sporządzania r-ru do inf., 100 mg/ml, 1 fiol. 3 ml, GTIN: 05391527740179																										
Kod ATC	L04AA43 rawulizumab L – leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące L04A – leki immunosupresyjne L04AA – selektywne leki immunosupresyjne																										
Substancja czynna	rawulizumab																										
Wnioskowane wskazanie	leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D59.3)																										
Dawkowanie	<p>Zalecany schemat dawkowania obejmuje podanie dawki nasycającej drogą infuzji dożylną, a następnie podawanie tą samą drogą dawek podtrzymujących. Podawane dawki należy określić w oparciu o masę ciała pacjenta. U dorosłych pacjentów (w wieku ≥ 18 lat) dawki podtrzymujące należy podawać co 8 tygodni, rozpoczynając po 2 tygodniach od podania dawki nasycającej.</p> <p>Dzieci i młodzież z aHUS o masie ciała ≥ 40kg leczy się zgodnie z zaleceniami dawkowania dla dorosłych pacjentów. Dawki zależne od masy ciała i odstępy między dawkami stosowane u dzieci i młodzieży o masie ciała od ≥ 10 kg do < 40kg zostały przedstawione w tabeli. Dawki podtrzymujące należy podawać co 4 lub 8 tygodni, rozpoczynając po 2 tygodniach od podania dawki nasycającej.</p> <p>Dozwolone są sporadyczne odstępstwa od schematu dawkowania o ± 7 dni względem zaplanowanego dnia infuzji (z wyjątkiem pierwszej dawki podtrzymującej rawulizumabu, lecz kolejna dawka powinna zostać podana zgodnie z pierwotnym schematem).</p> <p>W przypadku pacjentów zmieniających leczenie z ekulizumabu na rawulizumab dawkę nasycającą rawulizumabu należy podać po upływie 2 tygodni od ostatniej infuzji ekulizumabu. Następnie należy co 8 tygodni podawać dawki podtrzymujące, rozpoczynając po 2 tygodniach od podania dawki nasycającej. W ChPL nie przedstawiono ścieżki dla pacjentów zmieniających leczenie z EKU na RAW między ≥ 10 a < 40 kg masy ciała.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Zakres masy ciała (kg)</th> <th>Dawka nasycająca (mg)</th> <th>Dawka podtrzymująca (mg)</th> <th>Odstęp między dawkami</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>od ≥ 10 do < 20</td> <td>600</td> <td>600</td> <td>Co 4 tygodnie</td> </tr> <tr> <td>od ≥ 20 do < 30</td> <td>900</td> <td>2 100</td> <td rowspan="5">Co 8 tygodni</td> </tr> <tr> <td>od ≥ 30 do < 40</td> <td>1 200</td> <td>2 700</td> </tr> <tr> <td>od ≥ 40 do < 60</td> <td>2 400</td> <td>3 000</td> </tr> <tr> <td>od ≥ 60 do < 100</td> <td>2 700</td> <td>3 300</td> </tr> <tr> <td>≥ 100</td> <td>3 000</td> <td>3 600</td> </tr> </tbody> </table>			Zakres masy ciała (kg)	Dawka nasycająca (mg)	Dawka podtrzymująca (mg)	Odstęp między dawkami	od ≥ 10 do < 20	600	600	Co 4 tygodnie	od ≥ 20 do < 30	900	2 100	Co 8 tygodni	od ≥ 30 do < 40	1 200	2 700	od ≥ 40 do < 60	2 400	3 000	od ≥ 60 do < 100	2 700	3 300	≥ 100	3 000	3 600
Zakres masy ciała (kg)	Dawka nasycająca (mg)	Dawka podtrzymująca (mg)	Odstęp między dawkami																								
od ≥ 10 do < 20	600	600	Co 4 tygodnie																								
od ≥ 20 do < 30	900	2 100	Co 8 tygodni																								
od ≥ 30 do < 40	1 200	2 700																									
od ≥ 40 do < 60	2 400	3 000																									
od ≥ 60 do < 100	2 700	3 300																									
≥ 100	3 000	3 600																									
Droga podania	dożylnie																										
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Rawulizumab jest przeciwciałem monoklonalnym IgG2/4K, które w sposób swoisty wiąże się z białkiem C5 dopełniacza, hamując w ten sposób jego rozkład na składniki C5a (prozapalna anafilatoksyna) i C5b (podjednostka inicjująca powstanie końcowego kompleksu dopełniacza C5b-9) i zapobiegając wytwarzaniu C5b-9.</p> <p>Rawulizumab nie wpływa na wcześniejsze etapy aktywacji dopełniacza, które mają zasadnicze znaczenie dla opsonizacji drobnoustrojów i usuwania kompleksów immunologicznych.</p>																										

Źródło: ChPL Ultomiris

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2 lipca 2019 r. EMA pozwolenie nr: EU/1/19/1371/001, EU/1/19/1371/002, EU/1/19/1371/003
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Ultomiris jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów o masie ciała co najmniej 10 kg z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym (ang. atypical haemolytic uremic syndrome, aHUS), którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami układu dopełniacza lub u których stosowano ekulizumab przez co najmniej 3 miesiące i wykazano odpowiedź na ekulizumab. Produkt leczniczy Ultomiris jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży o masie ciała 10 kg lub większej z napadową nocną hemoglobinurią (ang. paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, PNH): <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z hemolizą i jednym lub kilkoma objawami klinicznymi, wskazującymi na dużą aktywność choroby; • u pacjentów, którzy są klinicznie stabilni po otrzymaniu leczenia ekulizumabem przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Ultomiris

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

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

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

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

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

¹ Highlights of Prescribing Information Ultomiris FDA: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761108s001bl.pdf

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Ultomiris był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT w 2021 r., ocena także dotyczyła wskazania: leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS).

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące rawulizumabu we wskazaniu aHUS

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 81/2021 z dnia 28 czerwca 2021 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ultomiris (rawulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol., EAN: 05391527743552, w ramach programu lekowego: „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D59.3) rawulizumabem”, w ramach odrębnej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ultomiris (rawulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol., EAN: 05391527743552, w ramach wspólnego programu lekowego z ekulizumabem, w ramach jednej grupy limitowej. Rada uważa, że Zespół Koordynacyjny powinien mieć możliwość wyboru i zamiany leku, w zależności od sytuacji klinicznej oraz modyfikacji dawkowania lub interwałów czasowych pomiędzy dawkami, na podstawie stanu klinicznego pacjenta i skuteczności terapii.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>W Polsce ze środków publicznych finansowany jest inhibitor dopełniacza – ekulizumab, w ramach programu lekowego. Mechanizm jego działania to inh bicja końcowej fazy aktywacji dopełniacza, poprzez wiązanie z białkiem C5, hamujące jego rozpad na podjednostki C5a i C5b, zapobiegając w ten sposób wytwarzaniu C5b-9 i jest identyczny z mechanizmem działania wnioskowanej technologii - rawulizumabu. Oba przeciwciała monoklonalne działają podobnie, przy czym ekulizumab jest podawany co dwa tygodnie, a rawulizumab co 8 tygodni, co jest wygodniejsze dla pacjentów.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 81/2021 z dnia 2 lipca 2021 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego: Ultomiris (rawulizumab) (...) w ramach programu lekowego „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D59.3) rawulizumabem”, na proponowanych warunkach.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii na proponowanych warunkach.</p> <p>Biorąc pod uwagę ograniczenia oceny skuteczności klinicznej oraz wyniki analizy ekonomicznej i finansowej oraz związane z nimi wątpliwości, objęcie refundacją ocenianej technologii na proponowanych warunkach uznaje się za niezasadne.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

<p>Proponowana cena zbytu netto</p>	<p>Ultomiris (rawulizumab) konc. do sporządzania r-ru do inf., 100 mg/ml, 1 fiol. 11 ml, GTIN: 05391527740162 – [REDACTED]</p> <p>Ultomiris (rawulizumab) konc. do sporządzania r-ru do inf., 100 mg/ml, 1 fiol. 3 ml, GTIN: 05391527740179 – [REDACTED]</p>
<p>Kategoria dostępności refundacyjnej</p>	<p>w ramach programu lekowego</p>
<p>Poziom odpłatności</p>	<p>bezpłatnie</p>
<p>Grupa limitowa</p>	<p>nowa grupa limitowa</p>
<p>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

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

	<p>[REDACTED]</p>
<p>Określenie czasu leczenia w programie</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>Kryteria wyłączenia z programu</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>Monitorowanie leczenia rawulizumabem</p>	<p>[REDACTED]</p>

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Rawulizumab wnioskowany jest do stosowania w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) u dorosłych, młodzieży oraz dzieci o masie ciała ≥ 10 kg w ramach istniejącego programu lekowego B.95. „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) ICD-10 D59.3”.

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

Wątpliwości analityków wzbudza kwalifikacja do nowej grupy limitowej. W opinii wnioskodawcy objęcie refundacją rawulizumabu może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. [REDACTED]

. Zgodnie z zapisami art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy o refundacji, utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej może mieć miejsce, w przypadku gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny. Ponadto zgodnie z ust. 2 do [wspólnej] grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający (...) podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania (...) przy zastosowaniu następujących kryteriów: tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane oraz podobnej skuteczności. Według aktualnych ChPL dla rawulizumabu i ekulizumabu uznano, że produkty nie różnią się drogą podania (dożylna), postacią farmaceutyczną (koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji), grupą farmakoterapeutyczną (leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne). Mechanizm działania określono jako inhibicję końcowej fazy aktywacji dopełniacza, poprzez wiązanie z białkiem C5, hamując rozpad na podjednostki C5a i C5b, zapobiegając w ten sposób wytwarzaniu C5b-9. Obydwie substancje nie wpływają na wcześniejsze etapy aktywacji dopełniacza. Mając na uwadze powyższe zapisy oraz argumentację wnioskodawcy przedstawioną w rozdziale 8.1 AWB, mechanizmy działania rawulizumabu i ekulizumabu są do siebie zbliżone. (...) Nie potworzono istotnej statystycznie wyższości RAW nad EKU, (...) w opinii analityków Agencji nie przedstawiono dowodów pozwalających na wyodrębnienie nowej grupy limitowej dla Ultomirisu (rawulizumabu). Dodatkowo, Rada Przejrzystości, która zgodnie z art. 15 ust. 3 ustawy o refundacji ma za zadanie wydawać opinie w zakresie zasadności kwalifikacji do wspólnej lub utworzenia nowej grupy limitowej, w treści stanowiska dotyczącego oceny leku Ultomiris w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii, uznała za zasadne objęcie refundacją w ramach istniejącej grupy limitowej dla ekulizumabu².

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

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

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

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

Źródło: Zawilska 2020

Rozpoznanie i klasyfikacja

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

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

² Stanowisko Rady Przejrzystości nr 42/2021 z dnia 6 kwietnia 2021 roku:

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/016/SRP/U_15_97_06042021_s_42_Ultomiris_rawulizumabum.pdf

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

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

Objawy laboratoryjne stanowią:

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

Źródło: GRPTN 2019, Żurowska 2016

Diagnostyka różnicowa

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

Przy braku obecności przeciwciał anti-ADAMTS-13 rozpoznaje się wrodzony niedobór tej proteazy (dawniej nazywany zespołem Upshawa i Shulmana).

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

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

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

Źródło: GRPTN 2019, Żurowska 2016, Żurowska 2019

Diagnostyka aktywności dopełniacza

Ponad 50% przyczyn rozwinięcia się aHUS wiąże się z występowaniem u chorych zaburzeń w zakresie układu dopełniacza. Nie ma charakterystycznych badań laboratoryjnych, które w pierwszych dniach choroby jednoznacznie potwierdzą udział nadmiernej aktywacji układu dopełniacza w patomechanizmie obserwowanej u chorych TMA. Kompleksowa analiza dostępna w niektórych laboratoriach pozwala na oznaczenie w osoczu lub surowicy pacjentów składowych dopełniacza C3 i C4, czynników B, I i H, Bb, C3d i C4d oraz rozpuszczalnej formy

kompleksu ataku błonowego (sMAC, sC5b-9). Ponadto możliwa jest także ocena całkowitej aktywności dopełniacza (CH50) oraz aktywności drogi alternatywnej (AH50). Korelacje pomiędzy aktywnością lub poziomem poszczególnych składowych dopełniacza nie korelują z przebiegiem klinicznym aHUS, w pewnym odsetku przypadków nie znajduje się żadnych odchyłeń w stężeniach składowych dopełniacza.

Źródło: GRPTN 2019, Żurowska 2019

Diagnostyka genetyczna

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

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

Źródło: GRPTN 2019, Żurowska 2016, Żurowska 2019

Diagnostyka histopatologiczna

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

Źródło: GRPTN 2019

Epidemiologia

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

Źródło: GRPTN 2019, Yan 2020

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

Zgodnie z najbardziej aktualnymi danymi Głównego Urzędu Statystycznego, pod koniec grudnia 2021 r. ludność Polski liczyła 37 907 700 osób³. Biorąc pod uwagę wskaźnik zapadalności aHUS, przekłada się to na około 8 nowych rozpoznań aHUS w Polsce.

Źródło: Szczeklik 2018, Yan 2020, GUS 2021

Rokowanie

aHUS jest rzadkim, postępującym i zagrażającym życiu schorzeniem charakteryzującym się niedokrwistością hemolityczną, małopłytkowością, ostrym uszkodzeniem nerek i powikłaniami takimi jak infekcje, cytopenie, niewydolność nerek, występowanie zakrzepicy i krwotoku w narządach. Około 20-48% pacjentów ma objawy

³ Małgorzata Cierniak-Piotrowska, Agata Dąbrowska, Karina Stelmach, Główny Urząd Statystyczny, Departament Badań Demograficznych, Ludność. Stan i struktura oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2020 r. Stan w dniu 30 grudnia.

https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5468/6/29/1/ludnosc.stan_i_struktura_oraz_ruch_naturalny_w_przekroju_terytorialnym_na_31.12.2020.pdf

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

Źródło: EMA EPAR-Variation Ultomiris 2020, Yan 2020

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

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

3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej

W toku prac analitycznych podjęto działania mające na celu analizę informacji zebranych w bazach danych prowadzących przez płatnika publicznego – Narodowy Fundusz Zdrowia. Główną motywacją do podjęcia tego typu działań była weryfikacja założeń wnioskodawcy. Nie zidentyfikowano również szczegółowych opracowań dotyczących epidemiologii atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego, określonego jak we wnioskowanym wskazaniu. Brak ogólnodostępnych danych dotyczących wykorzystania zasobów, rozumianych jako technologie alternatywne i inne świadczenia finansowane ze środków publicznych w analizowanym lub szerszym wskazaniu.

3.3.1. Metodologia badania rzeczywistej praktyki klinicznej

Prace prowadzono wieloetapowo, punktem wyjścia była baza SWIAD⁴, w której NFZ gromadzi dane dotyczące zrealizowanych świadczeń, wraz z informacją o rozpoznaniu zgodnym z ICD-10. Analizy obejmowały wszystkich pacjentów, u których rozpoznano atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy D59.3. Przeszukiwanie dotyczyło rozpoznań zarówno głównych jak i współistniejących niezależnie od zaszeregowania, obejmując jako punkt wyjścia rozpoznanie w najszerszym możliwym rodzaju, rozumianym jako D59 z podkodami: XXX.0 – XXX.9.

Zwrócono uwagę, że obecnie możliwość identyfikacji pacjentów w pełni odpowiadających wnioskowanej populacji jest ograniczona. Analiza zapisów funkcjonującego programu wykazała, że możliwe jest przedstawienie dodatkowych oszacowań opartych o zastosowanie u pacjentów zidentyfikowanych w ten sposób plazmaferezy/przetoczeń osocza świeżo mrożonego lub sprawozdanej procedury kwalifikacji do przeszczepu nerek. Jednocześnie należy podkreślić, że na podstawie bazy sprawozdawczo-rozliczeniowej nie jest możliwe wskazanie pacjentów z objawami mikroangiopatii zakrzepowej, stanowiącym podstawowe kryterium kwalifikacyjne do programu.

3.3.2. Liczebność populacji

Populacja została określona na podstawie indywidualnych identyfikatorów pacjenta (zanonimizowana wersja numeru PESEL). Z uwagi na zakres gromadzonych danych analizowany zakres danych obejmuje okres między styczniem 2014 r., a grudniem 2021 r. Dane zostały zaprezentowane jako unikalny identyfikator pacjenta w zadanych kryteriach bazy danych, w związku z czym dane nie podlegają kumulowaniu się.

⁴ prowadzona na podstawie art. 102 ust. 5 pkt 21 i 25 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.) baza danych w formacie szczegółowego komunikatu sprawozdawczego XML dotyczącego świadczeń ambulatoryjnych i szpitalnych, aktualna wersja stanowi załączniki do zarządzenia 128/2021/DI Prezesa NFZ, z dnia 7 lipca 2021 r.

https://www.nfz.gov.pl/dla-swadczeniodawcy/sprawozdawczosc-elektroniczna/komun_kat-swiad/

Określenie liczebności populacji przeprowadzono w kilku podejściach:

- Podejściem najmniej wiarygodnym było przedstawienie liczby wszystkich unikalnych identyfikatorów pacjenta kiedykolwiek rozpoznanego w kodzie D59.3 niezależnie od zaszeregowania (główne lub współistniejące). Niska wiarygodność takiego podejścia została uzasadniona tym, że w bazach sprawozdawczych NFZ często występują pacjenci zdiagnozowani raz w ciągu całego okresu obserwacji w bazie w danym rozpoznaniu. Zostało to zidentyfikowane przez analityków Agencji w licznych, procedowanych uprzednio sprawach, gdzie podejmowano się przeprowadzenia badania rzeczywistej praktyki klinicznej w warunkach Polski. (w dalszej części w skrócie jako **Metoda I**)
- Podejściem o wyższej wiarygodności identyfikacji pacjentów faktycznie diagnozowanych z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym jest przedstawienie liczby pacjentów, w zależności od liczby sprawozdanych świadczeń sfinansowanych przez NFZ – co najmniej trzy, z rozpoznaniem D59.3 niezależnie od zaszeregowania (główne lub współistniejące). Podejście to również zwraca wyniki obarczone pewnym ograniczeniem, aczkolwiek zważywszy na odsetek pacjentów diagnozowanych jednorazowo, uznano że cechuje się większą wiarygodnością. (**Metoda II**)
- Zdecydowano również na przeprowadzenie prognozy pacjentów w oparciu o dane ograniczone do programu lekowego właściwego do leczenia aHUS, uwzględniono w prognozie ogólny trend dla zidentyfikowanych zmian w liczbie pacjentów identyfikowanych Metodą II, wraz z liczbą pacjentów poza programem leczonych z wykorzystaniem plazmaferazy, osocza świeżo mrożonego oraz ze sprawozdaną procedurą kwalifikacji do przeszczepu nerki. (**Metoda III**)

Tabela 6. Łączna liczba pacjentów z rozpoznaniem w kodach D59.3 niezależnie od zaszeregowania w podziale na lata i miesiące, wraz z określeniem dynamiki zmian oraz współczynnika chorobowości (Metoda I = Metoda II)

Miesiąc	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
styczeń	17	27	21	31	33	56	77	90
luty	22	14	30	28	30	55	67	83
marzec	18	30	27	34	38	57	66	92
kwiecień	26	22	29	31	40	61	58	96
maj	18	25	26	31	52	58	55	80
czerwiec	25	18	38	33	65	63	77	105
lipiec	22	25	26	27	55	80	77	95
sierpień	30	36	37	46	54	83	90	124
wrzesień	33	26	42	36	63	78	114	114
październik	35	24	32	42	59	77	95	111
listopad	23	22	34	33	47	57	112	145
grudzień	27	29	33	33	58	74	92	102
suma	135	143	162	172	219	261	295	347
śr.mies.	24,67	24,83	31,25	33,75	49,50	66,58	81,67	103,08
dynamika	-	+5,93%	+13,29%	+6,17%	+27,33%	+19,18%	+13,03%	+17,63%
wsp.epi.	0,35	0,37	0,42	0,45	0,57	0,68	0,77	0,91

śr.mies. – średniona liczba pacjentów w ciągu miesiąca danego roku sprawozdawczego

dynamika – oznacza odsetek przyrostu rocznego populacji rozpoznawanej w roku X względem roku poprzedniego (X-1)

wsp.epi. – oznacza współczynnik chorobowości na 100 tys. mieszkańców, na podstawie GUS ^{5,6}

Kod D59 opisany jest jako nabyta niedokrwistość hemolityczna, w jego opis wchodzi niedokrwistości autoimmunohemolityczne i nieautoimmunohemolityczne, zespół hemolityczno-mocznicowy (D59.3), nocna

⁵ Rocznik Demograficzny 2021, Podstawowe informacje o liczbie i strukturze ludności Polski w 2020 r. oraz dane retrospektywne opracowane na podstawie bilansów ludności.

[/roczn k-demograficzny-2021](#)

⁶ Baza Demografia, Platforma Analityczna SWAid - Dziedziczne Bazy Wiedzy, Główny Urząd Statystyczny, Wyniki badań bieżących, ludność stan w dniu 31.12.2021 r.

https://demografia.stat.gov.pl/BazaDemografia/Downloader.aspx?file=pl_lud_2021_00_01.zip&sys=lud

napadowa hemoglobinuria [zespół Marchiafavy-Micheliego] (D59.5) oraz inne niedokrwistości hemolityczne. Mając na uwadze fakt, że oceniany wniosek ograniczony jest do aHUS oszacowania zawężono do rozpoznania D59.3 jak wskazano na wstępie. Przeprowadzono wyszukiwanie pacjentów zgodnie z przyjętą Metodą II, uzyskano dokładnie takie samo oszacowanie, przez co nie powielano informacji. Rzadko dochodzi do sytuacji, w której przez cały okres obserwacji pacjent diagnozowany jest odpowiednią liczbą razy do hipotetycznego potwierdzenia postawionego rozpoznania.

Dla przedstawienia skali sprawozdawczości kodu D59.3 na tle innych rozpoznań związanych z niedokrwistościami hemolitycznymi, przeprowadzono wyszukiwanie pacjentów zdiagnozowanych i sprawozdanych z kodem D59 niezależnie od podokodu opisowego, wskazane jako główne.

Tabela 7. Struktura sprawozdawczości - liczba pacjentów z D59

	D59	D59.1	D59.9	D59.8	D59.3	D59.0	D59.4	D59.5	D59.2	D59.6	Suma
I.pts	6 464	2 797	2 444	1 046	660	533	451	284	97	56	11 522

Ogółem w ciągu ostatnich 8 lat zidentyfikowano 11,5 tys. pacjentów z rozpoznaniem D59.

Łącznie zidentyfikowano **911 pacjentów** spełniających kryteria włączenia do analizy na podstawie rozpoznania. Dynamika przyrostu populacji rozpoznawanej w danym roku sprawozdawczym pozostawała na trendzie wzrostowym przez wszystkie lata obserwacji. W ostatnim w pełni sprawozdanym roku odnotowano wzrost populacji o 18% w porównaniu do roku poprzedniego. Największy wzrost miał miejsce dla porównania lat 2018 do 2017, wówczas odnotowano wzrost populacji o niemal jedną trzecią (27%). Średnia miesięczna liczba pacjentów również rokrocznie wykazuje wzrost, w roku 2014 było to niespełna 25 pacjentów z aHUS diagnozowanych w średnim miesiącu sprawozdawczym, z kolei w roku 2021 była to już wartość 103 pacjentów.

Dla analizowanego problemu zdrowotnego nie odnotowano charakterystycznej zmiany związanej z początkiem epidemii koronawirusa SARS-CoV-2, w miesiącach marzec-maj 2020, kiedy miały miejsce największe ograniczenia związane zarówno z mobilnością społeczeństwa jak i reorganizacją systemu ochrony zdrowia. Wnioski dotyczące redukcji zużycia zasobów powszechnego systemu opieki zdrowotnej w tym okresie zostały odnotowane w przypadku analiz dotyczących:

- raka piersi (AWA OT.4331.70.2019⁷),
- raka płuc (AWA OT.4231.17.2022⁸),

czy też problemów nieonkologicznych takich jak:

- atopowe zapalenie skóry (AWA OT.4231.2.2022⁹),
- zapalenie błony naczyniowej oka (AWA OT.4231.23.2022¹⁰), raportowane w analizach Agencji.

Ze względu na fakt, że liczebność pacjentów określana jest na podstawie rozpoznania podczas udzielania świadczeń, możliwe jest również przeprowadzenie analizy liczebności populacji pacjentów w poszczególnych oddziałach wojewódzkich, do których należeli świadczeniodawcy.

Klasyfikacja oddziałów wojewódzkich NFZ jest następująca:

01 DOLNOŚLĄSKIE	09 PODKARPACKIE
02 KUJAWSKO-POMORSKIE	10 PODLASKIE
03 LUBELSKIE	11 POMORSKIE
04 LUBUSKIE	12 ŚLĄSKIE
05 ŁÓDZKIE	13 ŚWIĘTOKRZYSKIE
06 MAŁOPOLSKIE	14 WARMIŃSKO-MAZURSKIE
07 MAZOWIECKIE	15 WIELKOPOLSKIE
08 OPOLSKIE	16 ZACHODNIOPOMORSKIE

⁷ W roku kolejnym [2020] odnotowano, jedyny jak dotąd spadek wielkości populacji rozpoznawanej, (...). W kwietniu 2020 roku odnotowano najniższą liczbę pacjentów, (...) bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/309/AWA/Tecentrig

⁸ W roku kolejnym [2020] odnotowano, znaczny spadek wielkości populacji rozpoznawanej, (...). W kwietniu 2020 roku odnotowano najniższą liczbę pacjentów, (...) bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/028/AWA/Tecentrig

⁹ Należy zauważyć, że największa dynamika zmian populacji została odnotowana dla roku 2020 – największy spadek wielkości populacji rozpoznawanej (...) W maju 2020 roku odnotowano najniższą liczbę pacjentów (...) bipold.aotm.gov.pl/zlecenia_mz/2022/011/AWA/Rinvoq

¹⁰ (...) największa zmiana została odnotowana dla porównania 2020/2019 r/r, gdzie wykazano 17% spadek populacji (...) W kwietniu 2020 roku odnotowano najniższą liczbę pacjentów (...) bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/037/AWA/Ozurdex

Tabela 8. Liczebność pacjentów w podziale na Oddział Wojewódzki NFZ (Metoda I = Metoda II)

OW NFZ	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	wsp.epi.*	Ogółem
01	4	7	7	9	19	23	31	29	1,007	76
02	9	5	3	6	9	10	6	8	0,391	41
03	5	4	6	3	2	6	6	7	0,337	28
04	2	3	2	-	-	2	3	4	0,400	15
05	3	9	10	16	13	16	14	13	0,538	62
06	12	14	14	21	24	24	25	29	0,851	84
07	24	21	37	28	66	85	117	156	2,878	293
08	3	-	2	2	4	2	4	3	0,309	16
09	2	5	3	4	6	10	6	7	0,332	32
10	7	4	5	12	14	25	23	28	2,403	58
11	11	15	7	7	13	17	25	31	1,321	76
12	26	30	30	35	37	39	49	55	1,234	103
13	1	1	1	1	-	7	2	4	0,330	15
14	3	5	12	4	5	6	6	10	0,712	34
15	22	19	26	25	30	29	33	39	1,118	112
16	4	3	4	4	3	8	4	9	0,537	29
Suma	135	143	162	172	219	261	295	347	0,911	911

wsp.epi. – oznacza współczynnik chorobowości na 100 tys. mieszkańców ograniczony wyłącznie dla roku 2021, na podstawie GUS¹¹

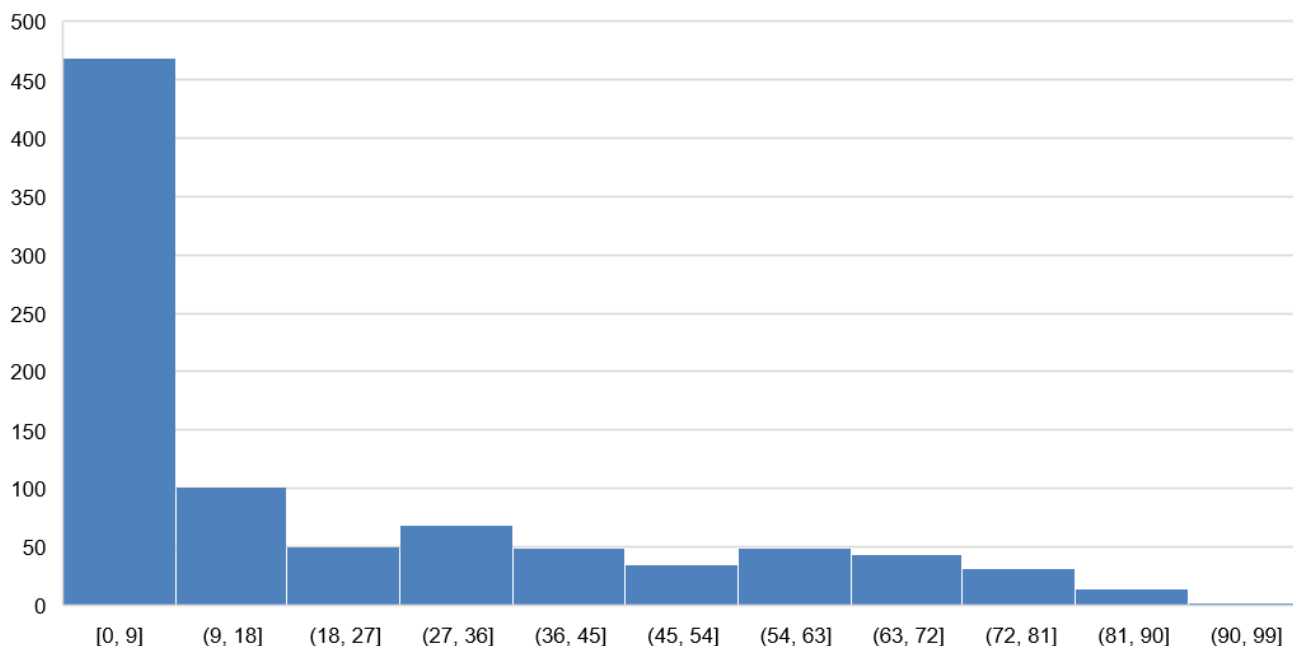
Oszacowanie rozpowszechnienia atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego, rozumianego jako chorobowość rejestrowa w województwach w oparciu o oddział NFZ przeprowadzono dla populacji pacjentów zidentyfikowanych zgodnie z podejściem opisanym jako Metoda I. Oszacowano, że istnieje grupa pacjentów migrująca między oddziałami wojewódzkimi, łącznie było to 16,23% pacjentów ogółem. Najwięcej sprawozdanych pacjentów było w województwach mazowieckim, śląskim oraz wielkopolskim.

Uwzględniając populację województw, w 2021 roku chorobowość wahała się:

- od 0,309 przypadków / 100 000 mieszkańców w województwie opolskim
- do 2,878 przypadków / 100 000 mieszkańców w województwie mazowieckim.

Ograniczeniem wnioskowania epidemiologicznego jest fakt, że sprawozdawczość dotyczy świadczeniodawców, a nie pacjentów, którym świadczenia są udzielone. Mimo tego ograniczenia, zidentyfikowano znaczne różnice we współczynnikach chorobowości pacjentów z powodu zespołu hemolityczno-mocznicowego w Polsce.

¹¹ https://demografia.stat.gov.pl/BazaDemografia/Downloader.aspx?file=pl_lud_2021_00_01.zip&sys=lud



Rysunek 1. Histogram rozkładu wieku pacjentów z aHUS identyfikowanych Metodą I = II

Analiza danych sprawozdawczo-rozliczeniowych, wykazała że zidentyfikowana populacja pacjentów stanowi raczej populację osób młodych (dzieci), przy czym pod uwagę wzięto całą zidentyfikowaną populację na przestrzeni wszystkich ośmiu lat sprawozdawczych. Obliczenia przedstawiono dla minimalnej wartości wieku danego pacjenta – wiek w chwili pierwszego świadczenia zidentyfikowanego zgodnie z przyjętymi warunkami selekcji dla sprawozdanego rozpoznania głównego lub współistniejącego w kodzie D59.3.

Poniżej 18 roku życia, pacjenci rozumiani jako populacja pediatryczna, było 561 pacjentów, stanowiących 61,58% populacji ogółem. Części udziałów dla pozostałych grup w strukturze wiekowej były zbliżone, z zachowaną tendencją malejącą dla populacji generalnej społeczeństwa. Udziały płci były porównywalne, z nieznaczną przewagą kobiet (52%). Nie zidentyfikowano zmian demografii pacjentów z aHUS identyfikowanych w bazach NFZ w analizowanym okresie czasu, przez co nie przedstawiano danych w podziale na rok sprawozdawczy.

Tabela 9. Przeżycie pacjentów z aHUS identyfikowanych Metodą I = II

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Suma
ogółem	135	143	162	172	219	261	295	791
zgon	10	18	12	15	28	13	4	86
% przeżycia	92,59%	87,41%	92,59%	91,28%	87,21%	95,02%	98,64%	89,13%

Aktualność dostępnych danych umożliwia analizę przeżycia pacjentów diagnozowanych do końca 2020 roku (baza zgonów przekazana przez MZ obejmuje maksymalnie okres sprawozdanych zgonów do końca grudnia roku 2020. Dla tak zdefiniowanych kryteriów na ogółem 791 zidentyfikowanych pacjentów odnotowano zgon w przypadku 86 pacjentów, co można wskazać jako przeżycie na poziomie 89%.

Tabela 10. Liczebność populacji zgodna z założeniami identyfikacji wg Metody III

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Suma
PLAZMAFEREZA LECZNICZA									
I.pts.	10	24	21	21	24	19	16	10	138
I.swd.	39	154	75	98	121	69	52	32	640
PRZETOCZENIE OSOCZA ŚWIEŻO MROŻONEGO									
I.pts.	33	41	39	49	53	41	20	19	256
I.swd.	181	211	352	328	311	155	53	65	1 656

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Suma
ECULIZUMABUM - INJ. 1 MG									
I.pts.					20	34	51	77	89
I.swd.					271	665	1 023	1 482	3 441
PRZESZCZEPIENIE NERKI									
I.pts.	1					2	3	4	10
PRZESZCZEPIENIE ALLOGENICZNYCH KOMÓREK KRWIOTWÓRCZYCH OD DAWCY ALTERNATYWNEGO									
I.pts.				1		1			2
Suma pts.	36	48	39	52	58	75	77	91	336
Suma swd.	221	365	427	427	703	892	1 131	1 583	5 749

I.pts. – liczba pacjentów, rozumianych jako unikatowy identyfikator wg zadanych kryteriów bazy

I.swd. – liczba udzielonych świadczeń danego rodzaju (nie podawano w przypadku przeszczepień z uwagi na tożsamość danych)

Zgodnie z kryteriami selekcji określonych jako Metoda III zidentyfikowano **336 pacjentów**, spełniających wymagania włączenia do analizy. Uwagę zwraca fakt znacznej penetracji udziałów wśród wybranych technologii. W pierwszym roku funkcjonowania programu lekowego ekulizumab był zastosowany u 34% pacjentów spełniających kryteria dla roku sprawozdawczego. W roku 2021 odsetek ten wzrósł do 85%. Powyższe można interpretować jako wysycenie rynku, przez co mało prawdopodobne jest znaczne poszerzenie populacji pacjentów leczonych w ramach programu z ekulizumabem i rawulizumabem w aHUS.

3.3.3. Dane dla programu lekowego B.95

Według danych od 2018 roku do końca 2021 roku produkt rozliczeniowy o nazwie *kwalfikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności* został sprawozdany u 132 pacjentów, z których do leczenia w ramach programu włączono w sumie 89 pacjentów. Analizując wiek wejścia pacjenta do programu lekowego 62 (69,66%) pacjentów można przypisać do kategorii pediatrycznej, rozumiane jako osoby przed ukończeniem 18-go roku życia. Zgodnie z uproszczonym szacunkiem do programu lekowego średnio rocznie włączano 16 dzieci oraz 7 pacjentów dorosłych. Struktura demograficzna pacjentów leczonych ekulizumabem uległa znacznej zmianie, w pierwszym roku funkcjonowania programu, 80% pacjentów było płci żeńskiej. Udział ten konsekwentnie zmniejszał się rokrocznie, aż do poziomu 64% w roku 2021, co oznacza, że udział mężczyzn z aHUS w programie uległ niemal podwojeniu.

Tabela 11. Charakterystyka populacji włączanej i leczonej w ramach programu B.95 (leczenie aHUS)

	2018	2019	2020	2021	Suma końcowa
nowe włączenia					
dzieci	14	15	18	15	62
dorośli	6	3	5	13	27
suma	20	18	23	28	89
leczeni ogółem					
dzieci	14	29	42	54	62
dorośli	6	5	9	23	28
suma	20	34	51	77	89

Dane dla pacjentów leczonych w ramach programu analizowano również pod kątem identyfikacji przypadków:

- przerwanie leczenia ekulizumabem rozumianego jako zastosowanie interwałów między dawkami odbiegających od zalecanych o co najmniej 30% - dla przykładu jeżeli zalecane zgodnie z aktualną ChPL jest zastosowanie interwału co 14 ± 2 dni, a u pacjenta zidentyfikowano zwiększenie interwału do około 21 dni przypisywano daną kategorię,
- dyskontynuacja leczenia w ramach programu rozumianej jako zaprzestanie stosowania ekulizumabu na co najmniej miesiąc przed końcem maksymalnego okresu obserwacji przyjętego jako 31.12.2021 r.,

- zgon pacjenta – analiza ograniczona do 31.12.2020 r. w związku z różnicą w przekazywaniu informacji o zgonie pacjenta.

U 18 (20,22%) pacjentów odnotowano zdarzenie przerwania leczenia, z których 12 (66,67%) pacjentów należało do kategorii populacji pediatrycznej. Zdarzenie to było przejściowe i po epizodzie nastąpił powrót do schematu określonego przez ChPL. Dyskontynuację leczenia ekulizumabem odnotowano w przypadku 24 (26,97%) pacjentów, w których 3 przypadki określono jako zgon pacjenta.

Należy mieć przy tym na uwadze, że w pierwszej połowie roku 2022 w ramach raportu nr OT.4220.2.2022 Agencja rozpatrywała zlecenie, w którym Minister Zdrowia zlecił ocenę propozycji zmian w opisie programu B.95 polegających m.in. na możliwości wydłużenia czasu między dawkami lub odstawienia ekulizumabu w oparciu o CH50. Wówczas zgodnie z analizą aspektów klinicznych analitycy Agencji wykazali że u około 1/3 pacjentów możliwe jest zwiększenie interwału czasowego dawkowania ekulizumabu, a u kolejnej 1/3 pacjentów możliwe jest zaprzestanie podawania ekulizumabu po kilku miesiącach jego stosowania. Zgodnie z treścią opinii Rady Przejrzystości nr 51/2022¹² z dnia 11 kwietnia 2022 r. proponowane przez Zespół Koordynacyjny zmiany w programie B.95 uznano w całości za uzasadnione. Średni czas trwania leczenia ekulizumabem, określony na podstawie sprawozdanej minimalnej daty dla podania ekulizumabu oraz daty odciążenia lub innej określającej maksymalny czas stosowania, u pacjentów z dyskontynuacją wyniósł 263,83 ± 206,37 dni. W przypadku pacjentów, których nie określono jako pacjentów z dyskontynuacją czas ten wyniósł 623,74 ± 438,90 dni.

Tabela 12. Charakterystyka pacjentów leczonych w programie B.95 (leczenie aHUS)

cecha	kategoria	I.pts.	%	X czas leczenia	SD
czasowe przerwanie leczenia ECU	NIE	71	79,78%	474,82	392,52
	TAK	18	20,22%	731,28	475,81
dyskontynuacja leczenia	NIE	65	73,03%	623,74	438,90
	TAK	24	26,97%	263,83	206,37
wartość uśredniona		89	100,00%	526,69	420,74

I.pts. – liczba pacjentów, rozumianych jako unikatowy identyfikator wg zadanych kryteriów bazy; % – wartość wyrażona procentem rozpowszechnienia kategorii w ramach zadanej cechy; *X* – wartość średniej arytmetycznej dla zadanej kategorii pacjentów; *SD* – wartość odchylenia standardowego dla średniej.

Na podstawie analizy indywidualnych danych pacjentów, określono retrospektywnie rozkład masy ciała polskich pacjentów z aHUS leczonych ekulizumabem. Należy jednak jasno zaznaczyć, że wnioskowanie na podstawie retrospektywnej analizy rzeczywistych danych sprawozdawczych jest wiarygodnym sposobem określenia charakterystyki populacji docelowej w procesie oceny technologii medycznej dla wniosku refundacyjnego, jednak wiąże się z ograniczeniami. Podstawowym czynnikiem wpływającym na pomniejszenie wartości tych danych jest fakt, że niejednokrotnie w procesie oceny zawartości bazy zidentyfikowano pewne nieprawidłowości raportowania związane z niezawinionym błędem ludzkim lub innym technicznym. Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Soliris dawkowanie jest specyficzne dla przedziałów masy ciała pacjenta.

Funkcjonuje 5 specyficznych schematów:

- 5 – 9,9 kg → początkowa 300 mg → 300 mg co 3 tyg. w podtrzymaniu;
- 10 – 19,9 kg → początkowa 600 mg → 300 mg co 2 tyg. w podtrzymaniu;
- 20 – 29,9 kg → początkowa 600 mg x2 co tydz. → 600 mg co 2 tyg. w podtrzymaniu;
- 30 – 39,9 kg → początkowa 600 mg x2 co tydz. → 900 mg co 2 tyg. w podtrzymaniu;
- ≥40 kg → początkowa 900 mg x4 co tydz. → 1200 mg co 2 tyg. w podtrzymaniu.

¹² załącznik nr 5 do protokołu BP.401.16.2022.MKZ nr 14/2022 z posiedzenia Rady Przejrzystości w dniu 11 kwietnia 2022 roku w formie wideokonferencji Opinia Rady Przejrzystości nr 51/2022 z dnia 11 kwietnia 2022 roku w sprawie oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego B.95: „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D59.3)”

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/protokoly/2022_RP/11042022_protokol_RP_14_do_publicacji_REOPTR.pdf

Tabela 13. Rozkład masy ciała u pacjentów włączonych do leczenia ekulizumabem w ramach programu B.95 (leczenie aHUS), rozkład wejściowy i wyjściowy (uwzględnienie zmiany kategorii masy ciała)

kat. m.c.	wartość wejściowa			wartość wyjściowa				
	dzieci	dorośli	suma	dzieci	dorośli	suma		
5 – 9,9 kg	5	8,06%	-	5	1	1,61%	-	1
10 – 19,9 kg	25	40,32%	-	25	24	38,71%	-	24
20 – 29,9 kg	20	32,26%	-	20	19	30,65%	-	19
30 – 39,9 kg	6	9,68%	-	6	10	16,13%	-	10
≥40 kg	6	9,68%	27	33	8	12,90%	27	35

Łącznie u 89 pacjentów zidentyfikowanych jako leczonych w ramach programu B.95 odnotowano 3 428 wizyt polegających na podaniu pacjentowi ekulizumabu. Rozpatrywano w jakim trybie rozliczone jest podawanie tej substancji czynnej. Łącznie rozliczono 34 (0,99%) wizyty w trybie ambulatoryjnym, 37 (1,47%) podań ekulizumabu w trybie hospitalizacji standardowej, 71 (2,82%) podań w trybie hospitalizacji standardowej u dzieci (zweryfikowano, czy rzeczywiście wiek świadczeniobiorcy uprawniał do takiego trybu, we wszystkich przypadkach postąpiono prawidłowo), z kolei najwięcej podań ekulizumabu zostało wykonanych jako hospitalizacja jednego dnia – 2 372 (94,35%) przypadki. Brak sprawozdania produktu rozliczeniowego właściwego do wskazania jako podanie leku w programie lekowym dotyczyło łącznie 914 (26,66%) wizyt.

3.3.4. Wielkość refundacji

Analicyści Agencji zwracają szczególną uwagę dotyczącą wartości sprawozdawanej, ponieważ jest to cena pochodząca z przetargów szpitala, która nie może być wyższa niż cena określona przez obwieszczenie. Nie jest to jednak cena uwzględniająca zawarte RSS. Instrumenty, które są oparte np. o payback nie mają odzwierciedlenia w sprawozdawanej cenie przez NFZ. W związku z powyższym nie należy traktować wartości przetargu jako ceny uwzględniającej RSS.

Tabela 14. Wielkość refundacji w zależności od przyjętej metody identyfikacji pacjentów

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Suma
METODA I									
I.pts.	135	143	162	172	219	261	295	347	911
suma*	1,73	2,42	2,32	3,36	15,22	31,48	43,45	64,83	165,22
ref./pts.	12 842,91	16 925,04	14 324,27	19 540,75	69 500,53	120 630,03	147 284,08	186 815,60	181 363,24
METODA III									
I.pts.	36	48	39	52	58	75	77	91	336
suma*	0,58	1,10	0,73	1,17	12,46	28,13	39,93	61,28	144,84
ref./pts.	16 163,68	22 987,78	18 644,28	22 513,37	214 839,25	375 073,88	518 566,48	665 742,99	431 076,16
PL B.95									
I.pts.	-	-	-	-	20	34	51	77	89
suma*	-	-	-	-	11,74	27,65	39,91	60,96	140,45
ref./pts.	-	-	-	-	587 165,65	813 126,25	782 592,11	791 699,83	1 578 128,29

I.pts. – liczba pacjentów dla zadanych kryteriów identyfikacji; **suma*** - oznacza łączną kwotę refundacji z tytułu świadczeń i/lub refundacji aptecznej, w tym receptur sporządzanych z przepisu lekarza, wartości podane w mln zł; **ref./pts.** – oznacza średnią wartość refundacji dla zadanych kryteriów w przeliczeniu na pojedynczego pacjenta

Uwzględniając wartość świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych z budżetu państwa zarówno rozumianych jako świadczenia w ramach systemu (interwencje nielekowe) jak i świadczenia w ramach farmakoterapii (listy refundacyjne, katalog chemioterapii, program lekowy) ogółem u 911 pacjentów zidentyfikowanych zgodnie z założeniami metody I i II sprawozdano łączne obciążenie budżetu w kwocie 165,22 mln zł. Średnia wartość refundacji przypadająca na pojedynczego pacjenta wyniosła ponad 180 tys. zł. Uwagę zwraca fakt, że wartość finansowania w tej grupie pacjentów znacząco wzrosła w roku 2018 (5-krotny wzrost w stosunku do roku 2017), następnie w roku kolejnym wartość uległa podwojeniu, kolejne podwojenie miało miejsce w roku ubiegłym.

Poziom średniej kwoty refundacji przypadającej na pacjenta wskazuje na mniejszą dynamikę zmian. Zawężając populację na identyfikację pacjentów według metody III nastąpiła znaczna zmiana we wnioskowaniu odnośnie uśrednionej kwoty refundacji na pacjenta, wzrost do 431 tys. zł. Przy dodatkowym uwzględnieniu danych ograniczonych do 89 pacjentów leczonych eculizumabem w ramach programu B.95 wartość uśrednionej kwoty refundacji wzrosła do 1,6 mln zł. Patrząc na dane roczne zarówno dla pacjentów identyfikowanych Metodą I jak i Metodą III można zauważyć utrzymujący się wzrostowy trend, dla porównań 2021/2014 wykazano wzrost o 1454,62% (prawie piętnastokrotny wzrost) oraz 4118,76% (ponad czterdziestokrotny wzrost).

Tabela 15. Średnia cena produktów jednostkowych rozliczanych w programie B.95

	2018	2019	2020	2021
ECU	55,78 zł	55,36 zł	54,43 zł	54,41 zł
dgn 1 r.t.	6 206,56 zł	6 021,33 zł	6 021,33 zł	5 936,09 zł
dgn 2+ r.t.	1 997,33 zł	2 132,82 zł	1 981,03 zł	1 997,33 zł
hosp 1d	483,63 zł	485,54 zł	483,40 zł	486,28 zł
hosp. dz.	600,89 zł	1 233,02 zł	3 557,89 zł	2 639,10 zł
hosp. srd.	586,93 zł	2 776,11 zł	1 314,14 zł	3 358,37 zł
AOS	108,16 zł	108,16 zł	108,16 zł	108,16 zł

ECU - 5.08.09.0000141 eculizumabum - inj. 1 mg; **dgn 1 r.t.** - 5.08.08.0000104 diagnostyka w programie leczenia atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) - 1 rok terapii; **dgn 2+ r.t.** - 5.08.08.0000105 diagnostyka w programie leczenia atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) - 2 i kolejny rok terapii; **hosp 1d** - 5.08.07.0000003 hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu; **hosp. dz.** - 5.08.07.0000002 hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci; **hosp. srd.** - 5.08.07.0000001 hospitalizacja związana z wykonaniem programu; **AOS** - 5.08.07.0000004 przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu

Ryczałt na diagnostykę w pierwszym roku terapii obejmował aktywność ADAMTS13, badanie STEC, test ciężowy, LDH, haptoglobiny, morfologia z rozmazem, badanie ogólne moczu, kreatynina z eGFR, ALT, ASP, badania układu dopełniacza C3, CH50, badania genetyczne, przeciwciała anti-H, test Coombsa. Diagnostyka od roku drugiego obejmuje pakiet (LDH, haptoglobiny, morfologia z rozmazem, badanie ogólne moczu, kreatynina z eGFR) wykonywany raz na 3 miesiące oraz CH50 przed każdą infuzją (ok. 26 oznaczeń rocznie).

W ramach opracowania OT.4220.2.2022 zaproponowano zmodyfikowany pakiet diagnostyczny, związany z kwalifikacją pacjenta (poszerzony pakiet do stosowania w pierwszym roku terapii) oraz pakiet diagnostyki w fazie podtrzymującej, który przyjęto jako diagnostykę w drugim roku terapii i latach kolejnych. Propozycje zasadniczo uwzględniają poszerzenie ustalenia przyczyn aHUS o pakiet badań genetycznych. Na podstawie danych przyjęto oznaczenie C3, CFH, CFB, CFI, CD46(MCP), CFHR 1, 2, 3, 4, 5, THBD, PLG oraz DGKE jako BigDye™ Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit. Zgodnie z informacją na stronie producenta <https://www.thermofisher.com> pakiet 24 parametrów wyceniono na 1 570,00 zł. W związku z czym koszt diagnostyki w pierwszym roku przyjęto na poziomie 7 591,33 zł, koszty diagnostyki w fazie podtrzymującej u pacjentów stosujących modyfikację dawkowania przyjęto na poziomie 1 152,31 zł (kwotę pierwotną zmniejszoną w zależności o schemat dawkowania, przyjęto wartość uśrednioną 15 oznaczeń).

3.3.5. Opinie ekspertów klinicznych

Dr Magdalena Wysocka, Pełnomocnik Dyrektora ds. Programów Lekowych Medycznych i Badań Przesiewowych, Instytut Matki i Dziecka przekazała dane z systemu SMPT. Od marca 2018 do programu lekowego pn. leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego do dnia 24.10.2022 r. wprowadzonych zostało **152 pacjentów**, z których:

- 25 pacjentów jest zakwalifikowanych do leczenia i nie rozpoczęło leczenia;
- 15 pacjentów nie zakwalifikowano do leczenia;
- 6 pacjentów zmarło;
- 1 wprowadzono do systemu (2019 r.) i nie wysłano do oceny;
- 1 pacjent zgłoszony w 2018 r. – nie uzupełniono danych, nie wysłano do kwalifikacji.

U 17 pacjentów – zawieszono leczenie (pacjenci przerywali leczenie w latach: 2019, 2020, 2021 i 2022, jeden pacjent wrócił do leczenia po ok 3 mies.), **2 pacjentów wycofało zgodę.**

Od 2018 ekulizumab otrzymywało 106 pacjentów:

- w 2018 leczonych było 15,
- w 2019 leczonych było 35,
- w 2020 leczonych było 46,
- obecnie leczonych ekulizumabem jest - **81 pacjentów**.

W tym miejscu należy zwrócić uwagę, że oszacowania dokonane na podstawie metodologii opracowanej przez analityków Agencji wykazują spójność wobec raportowanych przez eksperta danych. Należy przyjąć, że od końca 2021 roku do 24.10.2022 roku zostało poddanych kwalifikacji dodatkowych 20 pacjentów, z których dodatkowych 17 pacjentów zostało włączonych do leczenia (różnica między stanem na dzień 31.12.21 r. a 24.10.22 r.). Dane te wskazują na podobny trend do raportowanych dla lat ubiegłych. Zgodnie z metodologią przyjętą przez analityków Agencji odnotowano, że łącznie u 24 pacjentów odnotowano dyskontynuację leczenia, ekspert wskazuje na poziom nieco niższy – 19 pacjentów. Uwzględniając zgony można wskazać wartość zbieżną ze wskazaną przez analityków → 16 zawiesznień (1 czasowa) + 2 wycofania + 6 zgonów = 24 dyskontynuacje. Powyższe potwierdza wysoką wiarygodność danych raportowanych przez zespół analityczny Agencji.

Prof. Aleksandra Żurowska, Przewodnicząca Zespołu Kwalifikującego do leczenia atypowego ZHM, również w oparciu o SMPT wskazała, że liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce wynosi około 20-25 przypadków, z których 80% może kwalifikować się do zastosowania ekulizumabu lub rawulizumabu. Ekspert również wskazała na dane zbieżne z przedstawionymi w opinii powyższej ankietowanej, w związku z czym informacji odnośnie danych SMPT nie powielano.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

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

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie w bazie MEDLINE (przez Pubmed) oraz przy użyciu wyszukiwarki internetowej. Wykorzystano słowa kluczowe: ultomiris, ravulizumab, atypical hemolytic uremic syndrome, aHUS, guidelines, consensus, recommendations.

Wyszukiwanie przeprowadzono 13.10.2022 r. Odnaleziono łącznie 4 dokumenty stanowiące rekomendacje krajowych, międzynarodowych i zagranicznych towarzystw naukowych lub konsensus grupy ekspertów. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja rok (kraj)	Rekomendowane interwencje
KDIGO 2017 (Świat) Konflikt interesów: finansowanie przez firmę Alexion	<p><u>Strategie leczenia aHUS</u></p> <p>Wszyscy pacjenci z klinicznym rozpoznaniem pierwotnego aHUS kwalifikują się do leczenia inhbitem dopelniacza.</p> <p>W przypadku klinicznego rozpoznania aHUS z wysokim mianem autooprzeciwciał FH (przyjęta wartość nieprawidłowego miana zależy od laboratorium badawczego) w pierwszej linii należy rozpocząć terapię osoczem lub ekulizumabem. Decyzja o zastosowaniu terapii osoczem lub ekulizumabem będzie oparta m.in. na wieku pacjenta i dostępności terapii.</p> <p>W kolejnej linii leczenia należy rozważyć jednoczesne rozpoczęcie terapii cytostatycznej (cyklofosfamid, rytuksymab lub mykofenolan mofetylu) z okresowym monitorowaniem poziomu autooprzeciwciał FH.</p> <p>Terapię należy przerwać, gdy miano przeciwciał utrzyma się poniżej wartości referencyjnej przez co najmniej 6 miesięcy.</p> <p>Nie zaleca się przerywania terapii inhibitorami układu dopelniacza w czasie choroby współwystępującej, w okresie wysokiego ryzyka nawrotu aHUS, chyba że podejrzewa się lub udokumentowano zakażenie bakteriami otoczkowymi (<i>N. meningitidis</i>).</p> <p>Jeśli terapia ekulizumabem jest niedostępna, sugeruje się zastosowanie wlewów osocza/plazmaferezy.</p> <p>Wymianę osocza należy rozważyć także w przypadku aHUS z pozytywnym wynikiem anty-FH oraz w leczeniu chorych w stanie krytycznym z ciężkim TMA (np. śpiączka lub drgawki) i przy dużym prawdopodobieństwie wystąpienia TTP, dopóki nie uzyska się dowodu na resztkową aktywność ADAMTS-13 nieprzekraczającą 10%.</p>

Organizacja rok (kraj)	Rekomendowane interwencje
	<p>Stosowanie wymiany osocza, gdy ekulizumab jest dostępny, może wiązać się z pewną poprawą, ale istnieje ryzyko, że opóźnienie rozpoczęcia leczenia ekulizumabem może prowadzić do słabszych wyników terapeutycznych.</p> <p>Czas trwania terapii nie został określony, jak dotąd nie ma również dowodów na poparcie stosowania terapii przez całe życie u wszystkich chorych z aHUS. Przerwanie terapii osoczem lub inhibicji układu dopełniacza jest możliwe przynajmniej u niektórych chorych z aHUS.</p> <p><u>Przeszczepy</u></p> <p>Przeszczepienie nerki należy opóźnić o co najmniej 6 miesięcy od momentu rozpoczęcia dializ ze względu na fakt, że powrót funkcjonowania nerek może nastąpić w ciągu kilku miesięcy po rozpoczęciu leczenia ekulizumabem.</p> <p>Warunkiem koniecznym jest ustąpienie hematologicznych cech TMA i objawów pozanerkowych.</p> <p>Decyzję o zastosowaniu terapii inhibitorami dopełniacza podczas przeszczepienia należy podejmować na podstawie oceny ryzyka nawrotu.</p> <p>Przeszczepienie nerki od żyjącego dawcy niesie ze sobą ryzyko nawrotu u biorcy i ryzyko choroby de novo u dawcy, jeśli dawca ma wariant genetyczny z grupy ryzyka.</p> <p>Należy wykluczyć potencjalnych dawców z objawami nieprawidłowej aktywności alternatywnego szlaku aktywacji układu dopełniacza. Jeśli potencjalny, żyjący dawca nie jest nosicielem patogennego wariantu w genach układu dopełniacza i nie ma dowodów na nieprawidłową aktywację dopełniacza, transplantacja jest możliwa.</p> <p>Przeszczep wątroby pozostaje opcją u chorych z nieprawidłowościami związanymi z białkami dopełniacza pochodzenia wątrobowego, u biorców przeszczepu nerki z niekontrolowaną aktywnością choroby pomimo leczenia ekulizumabem.</p> <p><u>Profilaktyka przeciwko zakażeniom meningokokowym</u></p> <p>Ekulizumab zwiększa ryzyko zakażenia meningokokami, w związku z tym chorzy powinni otrzymać szczepienie przeciwko meningokokom, w tym typowi B. Szczepienie nie powinno opóźniać rozpoczęcia leczenia ekulizumabem.</p> <p>Profilaktyka antybiotykowa jest zalecana przez pierwsze 2 tygodnie leczenia ekulizumabem.</p> <p>Nie wiadomo, czy szczepienia przeciw meningokokom działają ochronnie w przypadku terapii opartej na inhibicji dopełniacza, w związku z tym zaleca się kontynuowanie profilaktyki antybiotykowej również przez cały czas trwania leczenia i od 2 do 3 miesięcy po jego zakończeniu.</p> <p><i>Sila rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i></p>
<p>GRPTN 2019 (Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Stompór, Szczepańska, Żurowska, Nowicki – finansowanie przez Alexion</p>	<p><u>Leczenie wspomagające aHUS</u></p> <p>W obecnej praktyce klinicznej terapeutyczna wymiana osocza pozostaje leczeniem wstępnym u prawie wszystkich dorosłych chorych z HUS poza postacią uwarunkowaną obecnością toksyn bakteryjnych (np. Shiga-toksyny). Wlewy świeżo mrożonego osocza i zabiegi plazmaferezy powinny być rozpoczęte niezwłocznie po rozpoznaniu.</p> <p>Amerykańska Agencja Aferezy (edycja 7.) nie zaleca zastosowania plazmaferezy w leczeniu mikroangiopatii zakrzepowych uwarunkowanych defektami układu dopełniacza, natomiast zaleca ją jako leczenie pierwszej linii w przypadku występowania przeciwciał skierowanych przeciwko czynnikowi H układu dopełniacza.</p> <p>Wymiana osocza (plazmafereza) wydaje się być skuteczniejsza niż podawanie jedynie osocza świeżo mrożonego, jednakże brak jest badań porównujących bezpośrednio te dwie metody.</p> <p>Podczas dożylnych wlewów dużych ilości osocza należy zachować ostrożność u chorych z niewydolnością serca i upośledzoną czynnością wydalniczą nerek (u tych chorych może dojść do znacznego przeciążenia układu krążenia i w konsekwencji obrzęku płuc).</p> <p>Nie ustalono dokładnego schematu prowadzenia plazmaferezy w leczeniu aHUS, jednakże najważniejsze wydaje się jak najwcześniejsze rozpoczęcie zabiegów, przeprowadzenie całej ich serii, codziennie lub co drugi dzień zależnie od odpowiedzi chorego. Seria zabiegów obejmuje co najmniej 5 sesji plazmaferez wykonywanych codziennie, natomiast po uzyskaniu zwiększenia liczby płytek $>100\ 000/\text{mm}^3$ oraz zmniejszeniu liczby schistocytów w rozmazie krwi do $<2\%$ możliwe jest prowadzenie zabiegów plazmaferezy ze zmniejszoną częstością (co drugi dzień lub 1-2 razy w tygodniu).</p> <p>Leczenie to powinno być prowadzone do czasu rozpoczęcia leczenia celowanego lub remisji choroby. W czasie każdego zabiegu zaleca się wymianę 1,5 objętości osocza (60 ml/kg masy ciała). Prowadzenie zabiegu związane jest z występowaniem częstych powikłań, zwłaszcza krwotocznych.</p> <p>Terapia wspomagająca jest postępowaniem wielokierunkowym, prowadzonym indywidualnie, zależnym od przebiegu choroby i jej powikłań u danego chorego. Obejmuje ona w pierwszej kolejności kontrolę i wyrównywanie zaburzeń wodnych i elektrolitowych typowych dla ostrego uszkodzenia nerek, kontrolę ciśnienia tętniczego i podawanie leków przeciwnadciśnieniowych, zapobieganie i leczenie napadów drgawkowych w przypadkach gdy choroba zajmuje ośrodkowy układ nerwowy oraz dializoterapię w razie wystąpienia ciężkiej niewydolności nerek. W przypadku znacznej niedokrwistości zagrażającej życiu konieczne jest przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych (ograniczone do przypadków aktywnego krwawienia lub konieczności przeprowadzenia doraźnych zabiegów chirurgicznych).</p> <p><u>Leczenie inh bitorem dopełniacza</u></p> <p>Ekulizumab stanowi obecnie jedyne dostępne, celowane leczenie aHUS. Poza niezwykle rzadko występującymi postaciami aHUS spowodowanymi defektami enzymatycznymi np. brakiem DGKE, inne przypadki aHUS odpowiadają na leczenie ekulizumabem.</p> <p>Na podstawie wyników badań stwierdzono, że stosowanie ekulizumabu prowadziło do poprawy czynności wydalniczej nerek (u części chorych można było zaprzestać dializoterapii) oraz wystąpienia remisji hematologicznej choroby.</p> <p>Krytycznym czynnikiem wpływającym na powrót czynności nerek lub uniknięcia rozwoju schyłkowej niewydolności nerek jest czas od rozpoczęcia podawania ekulizumabu: rozpoczęcie leczenia po 7. dniu od wystąpienia objawów choroby związane było z większym ryzykiem trwałej utraty czynności nerek.</p>

Organizacja rok (kraj)	Rekomendowane interwencje
	<p>U młodszych chorych z większą aktywnością dehydrogenazy mleczanowej i mniejszym stężeniem hemoglobiny wykazano lepsze rokowanie. Część ekspertów proponuje, żeby leczenie ekulizumabem było stosowane jako terapia pierwszej linii bez poprzedniego zastosowania plazmaferezy i wlewów osocza.</p> <p><u>Profilaktyka przeciwko meningokokom</u></p> <p>Leczenie ekulizumabem upośledza czynność układu dopełniacza, który stanowi mechanizm obronny przed zakażeniami bakteryjnymi, dlatego chorzy go przyjmujący powinni zostać zaszczepieni przeciwko meningokokom oraz należy u nich wprowadzić również długoterminową ochronę przed zakażeniami.</p> <p><u>Profilaktyka nawrotu aHUS po przeszczepieniu, ze względu na poziom ryzyka</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wysokie ryzyko nawrotu, 50-100% (udokumentowany wczesny nawrót choroby, patogenne mutacje układu dopełniacza): profilaktyka ekulizumabem od pierwszego dnia przeszczepienia; umiarkowane ryzyko nawrotu (brak stwierdzonych mutacji, izolowana mutacja CFI, mutacja genu dopełniacza o nieznanym znaczeniu, utrzymujące się niskie miano anty-FH): profilaktycznie ekulizumab lub wymiana osocza (w zależności od polityki ośrodka); niskie ryzyko nawrotu, <10% (izolowana mutacja MCP, utrzymujący się negatywny wynik anty-FH): brak profilaktyki. <p><u>aHUS u dzieci</u></p> <p>Do niedawna jedynym leczeniem aHUS było stosowanie terapeutycznych wymian osocza lub plazmaferez.</p> <p>Zastosowanie ekulizumabu w leczeniu aHUS u dzieci zazwyczaj nie prowadzi do kolejnych nawrotów, zahamowaniu ulega również aktywność choroby w obrębie nerek i innych narządów. Badania kliniczne wykazały, że u dzieci dochodzi do znacznie lepszej poprawy wartości GFR przy wczesnym zastosowaniu ekulizumabu w porównaniu do pacjentów dorosłych.</p> <p>Ekulizumab umożliwia również bezpieczne przeszczepienie nerki u dzieci, u których doszło do ich schyłkowego uszkodzenia w wyniku aHUS. Dawkowanie ekulizumabu u dzieci zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego zależy od masy ciała i obejmuje fazę leczenia początkowego, a następnie fazę leczenia podtrzymującego. U dzieci o masie ciała powyżej 40 kg dawkowanie jest takie samo jak u osób dorosłych. Lek stosowany jest raz na 2 tygodnie; jedynie u najmniejszych dzieci (o masie ciała 5-10 kg) lek podawany jest raz na 3 tygodnie. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi leczenie powinno być długoterminowe, do końca życia.</p> <p>Ze względu na mechanizm działania ekulizumab powoduje zwiększenie wrażliwości na zakażenia szczepami bakterii otoczkowych m.in. <i>Neisseria meningitidis</i> i wystąpienia posocznicy meningokokowej. Przed rozpoczęciem leczenia dzieci powinny być zaszczepione przeciw meningokokom o serotypach A, C, Y, W 135 i B. U dzieci szczepionych, dodatkowo zalecana jest profilaktyka antybiotykowa. Niezbędne są również szczepienia przeciwko pneumokokom i <i>Haemophilus influenzae</i>, które realizowane są w ramach Programu Szczepień Ochronnych w Polsce. Rodzice muszą być przeszkoleni i umieć rozpoznać wczesne objawy infekcji meningokokowej.</p> <p><u>Leczenie nawrotu aHUS po przeszczepieniu nerki</u></p> <p>Nawrót aHUS po przeszczepieniu leczony jest z zastosowaniem ekulizumabu, a w przypadku niedostępności leku terapia rozpoczynana jest od zabiegów plazmaferezy. Natomiast postępowanie profilaktyczne zależy od ryzyka nawrotu aHUS.</p> <p>W przypadku występowania u chorych patogennych mutacji stosuje się ekulizumab. Nie określono czasu trwania leczenia ekulizumabem po przeszczepieniu. Sugeruje się natomiast stosowanie minimalnej skutecznej dawki blokującej układ dopełniacza poprzez redukcję podawanych dawek lub wydłużenie odstępów pomiędzy nimi. Zaleca się utrzymanie poziomu CH50 <10%, AH50 <10%, poziomu ekulizumabu >100 µg/ml.</p> <p>Odstawienie ekulizumabu można rozważyć po co najmniej 6-12 miesiącach leczenia i co najmniej 3 miesiącach normalizacji lub stabilizacji czynności nerek (chorzy, którzy stracili poprzedni przeszczep z powodu nawrotu aHUS nie są dobrymi kandydatami do odstawienia leku).</p> <p>U dializowanych chorych otrzymujących ekulizumab wskazane jest kontynuowanie leczenia przez 4-6 miesięcy (pomocna jest ocena stopnia zmian nieodwracalnych).</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i></p>
<p>ESID 2020 (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p> <p>prof. Kirschfink działał jako konsultant i prelegent firmy Alexion</p>	<p><u>Wytyczne miały na celu opisanie układu dopełniacza i jego roli w procesach biochemicznych, ze szczególnym uwzględnieniem pierwotnych niedoborów odporności, ich diagnostyki i leczenia.</u></p> <p><u>Inhibitory układu dopełniacza</u></p> <p>Ekulizumab jest bardzo skuteczny w leczeniu PNH i aHUS, zapobiegając progresji do schyłkowej niewydolności nerek. Jednakże, potencjalnym działaniem niepożądanym są infekcje meningokokowe, co oznacza, że przed rozpoczęciem terapii ekulizumabem pacjenci muszą otrzymać szczepienie przeciwko meningokokom i mieć dostęp do profilaktycznej antybiotykoterapii. Koszt leczenia został oszacowany na at \$600,000 (około €529,000) rocznie i powinien być rozważany w odniesieniu do kosztów związanych z wymianą osocza, hospitalizacji, schyłkowej niewydolności nerek oraz pogorszenia jakości życia.</p> <p>Rawulizumab, inne przeciwciało monoklonalne, został w ostatnim czasie zarejestrowany w leczeniu PNH w Stanach Zjednoczonych przez FDA, zaś w Unii Europejskiej i Japonii toczą się procesy rejestracyjne. Dodatkowo, toczy się badanie kliniczne III fazy z wykorzystaniem dożylnie podawanego rawulizumabu w leczeniu aHUS.</p>

Organizacja rok (kraj)	Rekomendowane interwencje
<p>CHA 2020 (Południowa Korea)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak</p>	<p>Konsensus dotyczący diagnozy i leczenia atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego</p> <p>Konsensus jest efektem pracy ekspertów z Korei Południowej: hematologów, nefrologów i nefrologów dziecięcych, chirurgów transplantacyjnych, patologów oraz specjalistów w dziedzinie genetyki laboratoryjnej. Ww. Grupa ekspertów spotykała się kilkakrotnie w okresie pomiędzy marcem a listopadem 2019 r. w celu wydania wspólnej opinii dotyczących diagnostyki i leczenia zaburzeń z zakresu mikroangiopatii zakrzepowej.</p> <p>Strategie leczenia w aHUS – kluczowe zalecenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ekulizumab jest leczeniem pierwszego wyboru u pacjentów dorosłych i pediatrycznych z aHUS. Jeżeli ekulizumab jest niedostępny, należy rozważyć wymianę osocza lub wlew osocza. • Pacjenci po przeszczepie nerki z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem nawrotu powinni otrzymać leczenie profilaktyczne ekulizumabem. Po przeszczepie nerki, należy rozważyć podanie ekulizumabu u pacjentów z m kroangiopatią zakrzepową oporną na lek przeciw odrzuceniu przeszczepu, zmianę immunosupresanta lub plazmaferezę. <p>Wytyczne odnoszą się również do rawulizumabu, wskazując, że został zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych. Leczenie rawulizumabem w aHUS powinno być prowadzone przez minimum 6 miesięcy, a przedłużenie powyżej 6 miesięcy należy rozważać indywidualnie. Rawulizumab zmniejsza obciążenie chorobę, z powodu ograniczenia infuzji do 1 co 4 lub 8 tygodni w zależności od masy ciała. Kolejne badania są wymagane w populacji kobiet w ciąży.</p> <p><i>Siła zaleceń: nie podano</i></p>

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

Wszystkie odnalezione dokumenty wskazują, iż ekulizumab jest skutecznym leczeniem pierwszego wyboru u pacjentów z aHUS. Jeżeli ekulizumab jest niedostępny, należy rozważyć wymianę osocza lub wlew osocza. Polskie wytyczne GRPTN 2019 podają, że szybkie podanie ekulizumabu (do siedmiu dni od wystąpienia objawów choroby) jest krytycznym czynnikiem warunkującym powrót czynności nerek lub uniknięcie rozwoju schyłkowej niewydolności nerek.

Decyzję o włączeniu terapii ekulizumabem przed przeszczepieniem nerki należy podjąć w oparciu o ocenę ryzyka nawrotu (KDIGO 2017, GRPTN 2019, CHA 2020). Polskie wytyczne GRPTN 2019 zalecają również zastosowanie ekulizumabu w leczeniu nawrotów aHUS po przeszczepieniu nerki.

Do stosowania ekulizumabu u pacjentów pediatrycznych odnoszą się polskie wytyczne GRPTN 2019 oraz konsensus ekspertów z Południowej Korei CHA2020 wskazując ekulizumab jako leczenie z wyboru, zapobiegające kolejnym nawrotom, hamujące aktywność choroby w obrębie nerek i innych narządów, a także umożliwiające bezpieczne przeszczepienie nerki u dzieci, u których doszło do ich schyłkowego uszkodzenia w wyniku aHUS.

Odwołanie do rawulizumabu pojawia się w nowszych dokumentach. Wytyczne z Korei Południowej z 2020 r. wspominają o rejestracji rawulizumabu w Stanach Zjednoczonych. Wytyczne Europejskiego Stowarzyszenia ds. Niedoborów Odporności (ang. European Society for Immunodeficiencies) z 2020 roku wspominają o trwającym w Unii Europejskiej procesie rejestracyjnym dla rawulizumabu we wskazaniu: nocna napadowa hemoglobinuria oraz trwającym badaniu klinicznym we wskazaniu: atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Dr Magdalena Wysocka, Pełnomocnik Dyrektora ds. Programów Lekowych Medycznych i Badań Przesiewowych, Instytut Matki i Dziecka zwróciła uwagę na następujące kwestie:

- bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii mogą pacjenci pracujący, studiujący, uczący się.
- W związku z tym, że rawulizumab blokuje układ dopełniacza dłużej - okres półtrwania ok. 48 dni, a ekulizumab ma okres półtrwania w fazie eliminacji $11,3 \pm 3,4$ dni, ryzyko wywołania zakażenia meningokokowego/posocznicy wzrasta, należałoby rozważyć, czy podmiot odpowiedzialny nie powinien pokryć kosztów szczeni pacjentów przed rozpoczęciem leczenia.
- Ryzyko nawrotu choroby uzależnione jest od genotypu, wobec powyższego proponuję aby podmiot odpowiedzialny pokrywał koszty badania genetycznego u każdego włączonego do leczenia pacjenta.
- Ekulizumab powinien być podawany w ostrym okresie choroby przez 3 miesiące (częste dawkowanie i częste kontrole; raz na tydzień, potem raz na 2 tygodnie), a rawulizumab po osiągnięciu stabilizacji przez

pacjenta i po udokumentowanej skuteczności leczenia ekulizumabem po 3 m. Czas między kontrolami i podawanie wydłuża się wówczas do raz na 2 miesiące.

- W sytuacji kwalifikacji do przeszczepu chorego z udokumentowanym aZHM, który nie był uprzednio leczony ekulizumabem lub nawrotu ostrego rzutu choroby u pacjenta, który zawiesił leczenie decyzję o podaniu jednego z 2 dostępnych leków powinna być wnioskowana przez lekarza prowadzącego zatwierdzona przez Zespół Koordynacyjny.

Prof. Aleksandra Żurowska, Przewodnicząca Zespołu Kwalifikującego do leczenia atypowego ZHM, wskazała:

- Ekulizumab aktualnie stosowany u 100% pacjentów kwalifikujących się do leczenia aHUS jest technologią droższą przy podobnej wycenie rocznej substancji czynnych: ekulizumabu i rawulizumabu z powodu większych kosztów personelu i obsługi pacjenta przy podawaniu 1/2 tygodnie w porównaniu z 1/8 tygodni.
- Leczenie jest skuteczne u prawie 100% chorych, wymaga jednak przyjazdu co 2 tygodnie do szpitala na co najmniej pół dnia. Angażuje to kilka godzin pracy dla lekarza oraz parę godzin dla pielęgniarki. Związane jest z kosztami dla osoby chorej (dojazdu, straty w pracy lub szkole) oraz obciążenia psychicznego związanego z uzależnieniem od szpitala.
- Rozszerzenie możliwości leczenia o preparat długodziałający umożliwiający przyjazd do szpitala raz na 8 tygodni zamiast raz na 2 tygodnie. Wielka ulga i poprawa jakości życia i zmniejszenie kosztów dla chorych jak i zmniejszenie kosztów oraz pracochłonności obsługi programu lekowego dla szpitali.
- Ekulizumab przez 3 miesiące w ostrym okresie pierwszego rzutu, kiedy ustalana jest dawka i skuteczność leczenia oraz **dla dzieci <10kg** przez okres do osiągnięcia granicznej dla rawulizumabu wagi jest jedyną technologią medyczną. Rawulizumab po 3 miesiącach **skutecznego leczenia ekulizumabem**.
- Bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii mogą chorzy lub opiekunowie dzieci, którzy są aktywni: pracujący, studiujący, uczący się.
- Z rawulizumabu **nie korzystają**: nowo kwalifikowani przez pierwsze 3 miesiące stosowania ekulizumabu i ustalenia skuteczności jego działania. Dzieci <10kg.
- Coraz większa tendencja do prób odstawienia leczenia i ponownego włączenia przy nawrocie atypowego ZHM, **mimo braku jasnych kryteriów bezpiecznego odstawienia**. Możliwość indywidualnego wydłużenia czasu pomiędzy kolejnymi dawkami dostarczy w przypadkach wątpliwych narzędzie bezpieczniejszego całkowitego przerwania leczenia, które jest w interesie jakości życia chorego i optymalizacji kosztów programu lekowego.
- Kwalifikacja po 6 miesiącach do dalszego leczenia jest momentem wnioskowania lekarza prowadzącego oraz decyzji Zespołu Kwalifikującego o możliwości czasowego przerwania terapii. Podczas wizyty kwalifikacyjnej musi zostać uwidocznione w systemie SMPT wszystkie pobrane badania układu dopełniacza i ADAMTS13 (pobrane przy kwalifikacji i oznaczone jako do uzupełnienia) oraz skan pełnego badania genetycznego (przy kwalifikacji pobrane i oznaczone do uzupełnienia) oraz wyniki skuteczności leczenia (parametry kliniczne takie jak: morfologia, LDH, haptoglobina, schistocyty, CH50) aby zespół był w stanie podjąć racjonalną decyzję.
- W sytuacji kwalifikacji do przeszczepu chorego z udokumentowanym aZHM, który nie był uprzednio leczony ekulizumabem lub nawrotu ostrego rzutu choroby u pacjenta, który zawiesił leczenie decyzję o podaniu jednego z 2 dostępnych leków powinna być wnioskowana przez lekarza prowadzącego i zatwierdzona przez Zespół Koordynacyjny. W przypadku nawrotu lekarz prowadzący powinien utrzymać możliwość ponownego włączenia do programu przed decyzją Komisji (konieczność bardzo szybkiego podawania leku w ostrym okresie, który przerywa dalsze uszkodzenie narządowe).

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20.10.2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2022 poz. 111), obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego B.95 „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D 59.3)” jest produkt leczniczy Soliris.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 17. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

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

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

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

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

Tabela 18. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Ekulizumab	Zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami dotyczącymi leczenia atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego pierwszą linię leczenia aHUS powinny stanowić inhibitory układu dopełniacza. Z tej przyczyny jako komparator dla ocenianej interwencji został wskazany ekulizumab (produkt leczniczy Soliris), który jest finansowany w Polsce ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno- mocznicowego (ICD-10 D59.3)”.	Prawidłowy wybór ekulizumabu Technologie alternatywną stanowią także plazmafereza i podawanie świeżo mrożonego osocza

Na podstawie wytycznych klinicznych, opinii ekspertów, do których zwróciła się Agencja w ramach uprzednio prowadzonego postępowania oraz danych NFZ uzyskanych w toku postępowania, Analitycy zauważają, iż leczenie polegające na wymianie osocza (plazmafereza) i substytucji osoczem świeżo mrożonym wchodzi w skład aktualnej praktyki klinicznej i może być opcją terapeutyczną szczególnie u pacjentów wcześniej nieleczonych ekulizumabem.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 19. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
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	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. dzieci o masie ciała >10 kg	Populacja zgodna z wnioskiem refundacyjnym
Interwencja	Rawulizumab w dawkowaniu zgodnym z ChPL	Inna niż wymieniona.	Interwencja zgodna z wnioskiem refundacyjnym
Komparatory	Ekulizumab w dawkowaniu zgodnym z ChPL W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparator włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie Brak w badaniach jednoramiennych włączonych do AKL	Inny niż wymieniony	Komparatory zdefiniowane poprawnie
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: poziom kreatyniny u chorych niedializowanych, LDH, liczba płytek krwi, eGFR, odpowiedź cTMA, FACIT-F	Niezgodne z założonymi	Wybrane punkty końcowe odpowiadają celom terapii w rozpatrywanej populacji pacjentów
Typ badań	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy) Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa) Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji) Włączono wyłącznie badania, w których uczestniczyło więcej niż 10 chorych/grupę Publikacje pełnotekstowe. Włączono abstrakty konferencyjne przedstawiające dane dla okresu obserwacji dłuższego niż zawarty w publikacji głównej lub zawierające informacje dotyczące istotnego punktu końcowego, nieuwzględnionego w badaniach głównych.	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe. Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście, z wyłączeniem sytuacji, gdy publikacja przedstawia szerszy zakres danych niż opublikowany w pełnym tekście. Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	Metodologiczne kryteria selekcji zdefiniowane poprawnie
Inne kryteria	Publikacje w językach polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski	Kryteria zdefiniowane poprawnie

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

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

- Medline (PubMed),
- EMBASE (Ovid),
- The Cochrane Library,

Ponadto przeszukano:

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

Jako datę wyszukiwania podano 17 maja 2022 r.

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

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji i populacji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone 17 października 2022 r.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do analizy wnioskodawcy włączono 2 badania jednoramienne aHUS-311 (Rondeau 2020, Barbour 2021), aHUS-312 (Ariceta 2021 i Tanaka 2020) – ocena skuteczności i bezpieczeństwa. Ponadto przedstawiono porównanie pośrednie RAW vs EKU metodą propensity scoring (Tomazos 2021) uwzględniając wymienione badania dla RAW oraz dane z publikacji Legendre 2013, Fakhouri 2016 oraz Greenbaum 2016 w których przedstawiono dane dotyczące skuteczności EKU.

Wśród badań wtórnych odnaleziono 1 przegląd systematyczny przygotowany przez The Cochrane Collaboration (Pugh 2021) porównujący interwencje stosowane w leczeniu aHUS pod względem skuteczności i bezpieczeństwa. W publikacji Pugh 2021 opisano wyniki badań jednoramiennych dla RAW i EKU tożsame z badaniami przedstawionymi przez Wnioskodawcę w ramach przeglądu badań pierwotnych.

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

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 20. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
ALXN1210-aHUS-311 (Rondeau 2020 Barbour 2021) Źródło finansowania: Alexion Pharmaceuticals, Inc.	Typ: wieloośrodkowe, jednoramienne prospektywne badanie III fazy; Interwencja rawulizumab Okres obserwacji: <ul style="list-style-type: none"> • etap główny – 26 tygodni • etap follow-up – do 4,5 roku lub wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej w danym państwie • badanie w toku 	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 18 r. ż. • masa ciała ≥ 40 kg • objawy aktywnej TMA (trombocytopenia, hemoliza i dysfunkcja nerek) po wykluczeniu zakrzepowej plamicy małopłytkowej i STEC-HUS: • liczba płytek krwi $<150\ 000/\mu\text{l}$ • $\text{LDH} \geq 1,5 \times \text{GGN}$ • hemoglobina $\leq \text{DGN}$ • poziom kreatyniny w surowicy $\geq \text{GGN}$ • pacjentki po porodzie lub przeszczepieniu nerki musiały mieć trwające objawy TMA (odpowiednio 3 dni po porodzie lub 4 dni po zmodyfikowaniu dawki inhibitorów 	Pierwszorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź całkowita cTMA Wybrane drugorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> • normalizacja hematologiczna • zmiana eGFR • zmiana kategorii PChN • zaprzestanie dializ • jakość życia • bezpieczeństwo

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>kalcyneuryny lub inhibitorów mTOR) lub wcześniejszą historię aHUS w wywiadzie;</p> <ul style="list-style-type: none"> • szczepienie przeciwko meningokokom; pacjenci szczepieni > 2 tyg. przed rozpoczęciem leczenia muszą otrzymać profilaktyczne leczenie antybiotykami • stosowanie skutecznej antykoncepcji <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rozpoznany rodzinny lub nabyty niedobór ADAMTS13; • potwierdzone rozpoznanie HUS związanego ze <i>S. pneumoniae</i>; • zakażenie HIV; • nieunormowana choroba meningokokowa; • trwająca posocznica (dodatknie posiewy krwi w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem badań przesiewowych i nieleczone antybiotykami); • aktywna i nieleczone ogólnoustrojowa infekcja bakteryjna, • ciąża lub karmienie piersią; • przeszczepienie serca, płuc, jelita cienkiego, trzustki lub wątroby; • ostra dysfunkcja nerek w ciągu 28 dni od przeszczepienia wśród chorych po przeszczepieniu nerki, • wśród chorych bez przeszczepienia nerki, historia chorób nerek innych niż aHUS, takich jak: wyn ki biopsji nerki sugerujące chorobę podstawową inną niż aHUS lub wyniki USG nerek zgodne z rozpoznaniem alternatywnym do aHUS lub w wywiadzie rodzinnym i/lub diagnostyce genetycznej, rozpoznanie genetycznej choroby nerek nie zależnej od układu dopełniacza; • rozpoznanie HUS związanego z narażeniem na lek; • historia nowotworów złośliwych w ciągu 5 lat, z wyjątkiem raka skóry innego niż czerniak lub raka in situ szyjki macicy, który był leczony i nie wykazał nawrotu; • przeszczepienie szpiku kostnego/hematopoetycznych komórek macierzystych w ciągu ostatnich 6 miesięcy; • HUS związany ze znanymi wadami genetycznymi dotyczącymi metabolizmu kobalaminy C; • rozpoznane stwardnienie układowe (twardzina skóry), toczeń rumieniowaty układowy lub obecność przeciwciał antyfosfolipidowych lub zespół antyfosfolipidowy; • przewlekłe przyjmowanie immunoglobuliny dożylnie w ciągu 8 tygodni przed rozpoczęciem screeningu lub przewlekłe leczenie rytuksymabem w ciągu 12 tygodni przed rozpoczęciem screeningu; • terapia immunosupresyjna (chyba, że była częścią ustalonego schematu leczenia przeciwdrzutowego po przeszczepieniu, chory miał 	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>potwierdzone przeciwciała przeciw dopełniaczowi lub jeśli stosowano steroidy w leczeniu innego schorzenia);</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy otrzymujący wlew osocza/wymianę plazmy przez okres 28 dni lub dłużej przed screeningiem; • chorzy poddawani przewlekłej dializie podczas badania przesiewowego; • udział w innym badaniu dotyczącym leczenia interwencyjnego lub zastosowanie jakiegokolwiek terapii eksperymentalnej w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania badanego produktu, wcześniejsze stosowanie ekulizumabu lub innych inh bitorów dopełniacza; • nadwrażliwość na którykolwiek składnik zawarty w badanym leku, • każdy stan medyczny lub psychologiczny, który w opinii badacza lub sponsora mógł zwiększyć ryzyko dla chorego poprzez udział w badaniu lub wpłynąć na wynik badania; • nadużywanie narkotyków lub a alkoholu • stosowanie kwasu traneksamowego na 7 dni przed badaniem przesiewowym. <p>Liczba pacjentów: 58</p>	
<p>ALXN1210-aHUS-312 (Ariceta 2021, Tanaka 2020)</p> <p>Źródło finansowania: Alexion Pharmaceuticals, Inc.</p>	<p>Typ: wieloośrodkowe, jednoramienne, badanie III fazy</p> <p>Liczba ośrodków: 12 (Europa, Azja, Ameryka Północna)</p> <p>Interwencja rawulizumab</p> <p>Okres obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • etap główny – 26 tygodni; • etap przedłużony do 4,5 roku • badanie w toku 	<p>Kluczowe kryteria włączenia:</p> <p>Nieleczeni inhibitorami układu dopełniacza</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≤ 18 r. ż. • masa ciała ≥ 5 kg • brak poprzedniego leczenia inh bitorami układu dopełniacza • objawy aktywnej TMA (trombocytopenia, hemoliza i dysfunkcja nerek) po wykluczeniu zakrzepowej plamicy małopłytkowej i STEC-HUS: • szczepienie przeciw N. meningitidis • stosowanie skutecznej antykoncepcji <p>Leczeni inhibitorami układu dopełniacza</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek między 12 a 18 lat (poza Japonią) oraz poniżej 18 lat w Japonii • masa ciała ≥ 5 kg • leczenie ekulizumabem przez min. 90 dni w dawkach zgodnych z ChPL • potwierdzona diagnoza aHUS • odpowiedź na leczenie ekulizumabem • szczepienie przeciw N. meningitidis • stosowanie skutecznej antykoncepcji <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • aktywność ADAMTS13 w osoczu na poziomie 5% lub poniżej • infekcja Escherichia coli wytwarzającą toksynę Shiga; • pozytywny test Coombsa; • potwierdzone epizody wystąpienia aHUS wywołane lekami; • transplantacja szp ku kostnego lub komórek macierzystych w trakcie 6 miesięcy poprzedzających badanie; 	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź całkowita cTMA <p>Wybrane drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • normalizacja hematologiczna • normalizacja liczby płytek krwi • normalizacja stężenia LDH\ • ≥25% poprawa stężenia kreatyniny w osoczu • zmiana szacowanego eGFR • zaprzestanie dializ • jakość życia • bezpieczeństwo

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> HUS związany z nieprawidłowym metabolizmem kobalaminy C; rozpoznane stwardnienie układowe (twardzina skóry), toczень rumieniowaty układowy lub obecność przeciwciał antyfosfolipidowych lub zespół antyfosfolipidowy; przewlekłe dializy (rozumiane jako regularne dializy w przebiegu schyłkowej niewydolności nerek); <p>leczeni uprzednio ekulizumabem:</p> <ul style="list-style-type: none"> stosowanie innych niż ekulizumab inhibitorów układu dopełniacza; występowanie nieprawidłowych składowych TMA w trakcie 90 dni poprzedzających badanie <p>Liczba pacjentów: 31 nieleczeni EKU – 21 leczeni EKU – 10</p>	

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

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca w AKL nie przedstawił oceny wiarygodności włączonych badań zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego zaproponowaną przez Cochrane. Poniżej przytoczono ocenę wiarygodności badań ALXN1210-aHUS-311 oraz ALXN1210-aHUS-312 przedstawioną w AWA Ultomiris nr 4231.22.2021. Według skali NICE badanie aHUS-311 oceniono na 7/8, badanie aHUS-312 na 7/8. Wyniki oceny jakości badań włączonych do przeglądu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania wg wnioskodawcy (na podstawie AWA.4231.22.2021)

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

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

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

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- zgodnie z kryteriami wyłączenia w badaniu aHUS-311 pacjenci nie mogli być poddawani przewlekłej dializie ze względu na krańcową niewydolność nerek, jednak zgodnie z charakterystyką populacji włączonej do badania ok 90% pacjentów znajdowało się w 4. lub 5. kat. eGFR (mediana eGFR wynosiła 10 na 1,73 m²) co wskazuje na prawdopodobną konieczność stosowania dializ u tych pacjentów;

- zgodnie z kryteriami wyłączenia w badaniu aHUS-312 pacjenci nie mogli być poddawani przewlekłej dializie ze względu na krańcową niewydolność nerek, jednak zgodnie z charakterystyką populacji włączonej do badania ponad 80% pacjentów nieleczonych wcześniej ekulizumabem znajdowało się w 4 lub 5 kat. eGFR (mediana eGFR wynosiła 22 na 1,73 m²) co wskazuje na prawdopodobną konieczność stosowania dializ u tych pacjentów;
- liczebność pacjentów we wszystkich badaniach była niewielka;
- badania włączone do analizy to wyłącznie badania jednoramienne;

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących RAW i EKU lub badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego dla wymienionych opcji terapeutycznych, skorzystano jednak z zestawienia danych zbalansowanych przy wykorzystaniu metody „propensity scoring”;

Ograniczenia przedstawione przez autorów porównania propensity scoring:

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

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- ze względu na brak badań dla pacjentów powyżej 18 r.ż. leczonych wcześniej inhibitorami układu dopełniacza, wnioskowanie dla tej grupy na podstawie przedstawionych badań obarczone jest niepewnością (dopuszcza się ekstrapolację wyników z populacji pediatrycznej na dorosłych);
- średni wiek pacjentów włączonych do badań nie odpowiada charakterystyce populacji pacjentów w Polsce;
- odnaleziono jedynie badania prospektywne, jednoramienne dla RAW i komparatora, o zróżnicowanych okresach obserwacji i liczebności populacji, co obniża ich wiarygodność.

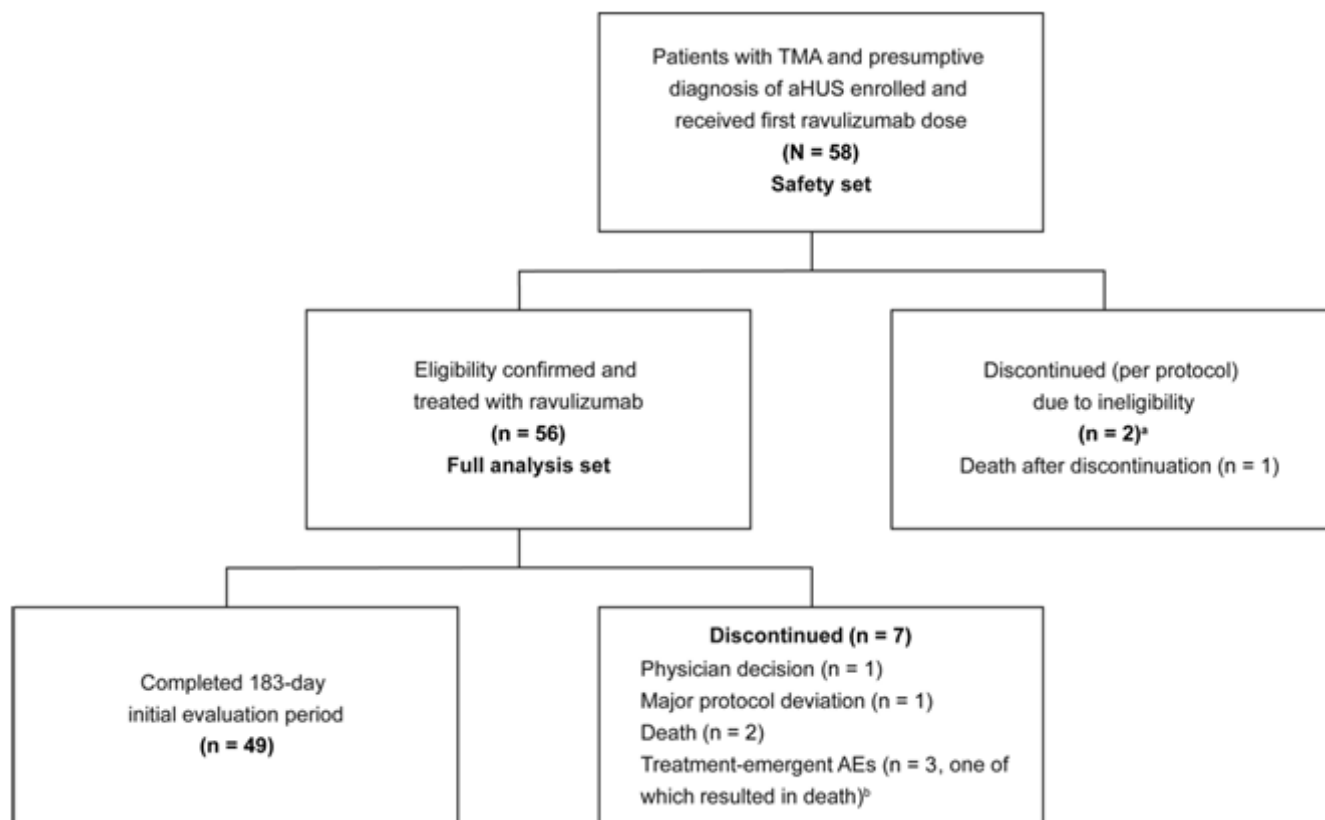
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

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

4.2.1.1. Badanie ALXN1210-aHUS-311 RAW (Rondeau 2020, Barbour 2021)

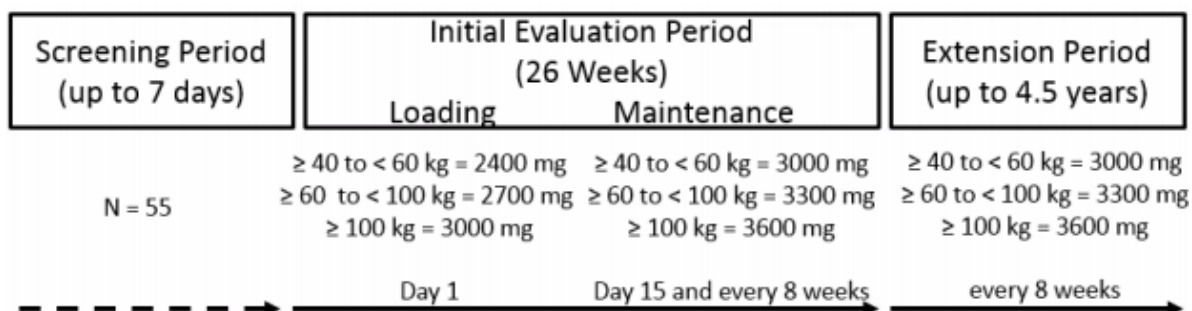
Badanie trzeciej fazy, jednoramienne, wieloośrodkowe przeprowadzone w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rawulizumabu w populacji dorosłych z aHUS. Do badania włączono 58 pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami dopełniacza. Przebieg badania przedstawiono na wykresie poniżej.



Rysunek 1. Przebieg badania ALXN1210-aHUS-311

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

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



Rysunek 2. Projekt badania ALXN1210-aHUS-311

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

Tabela 22. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania

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

* Autorzy zgłaszają brak danych dotyczących eGFR dla 1 pacjenta

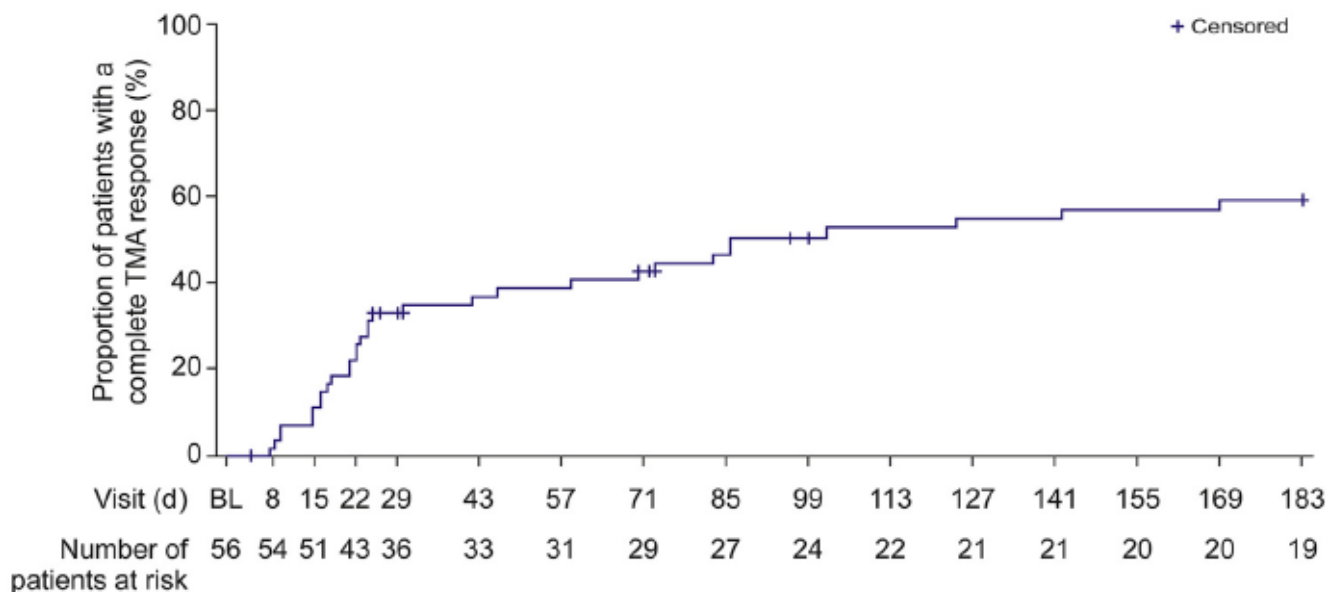
Skuteczność leczenia

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

Tabela 23. Odpowiedź całkowita cTMA i stabilizacja hematologiczna – faza główna (26. tyg.)

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

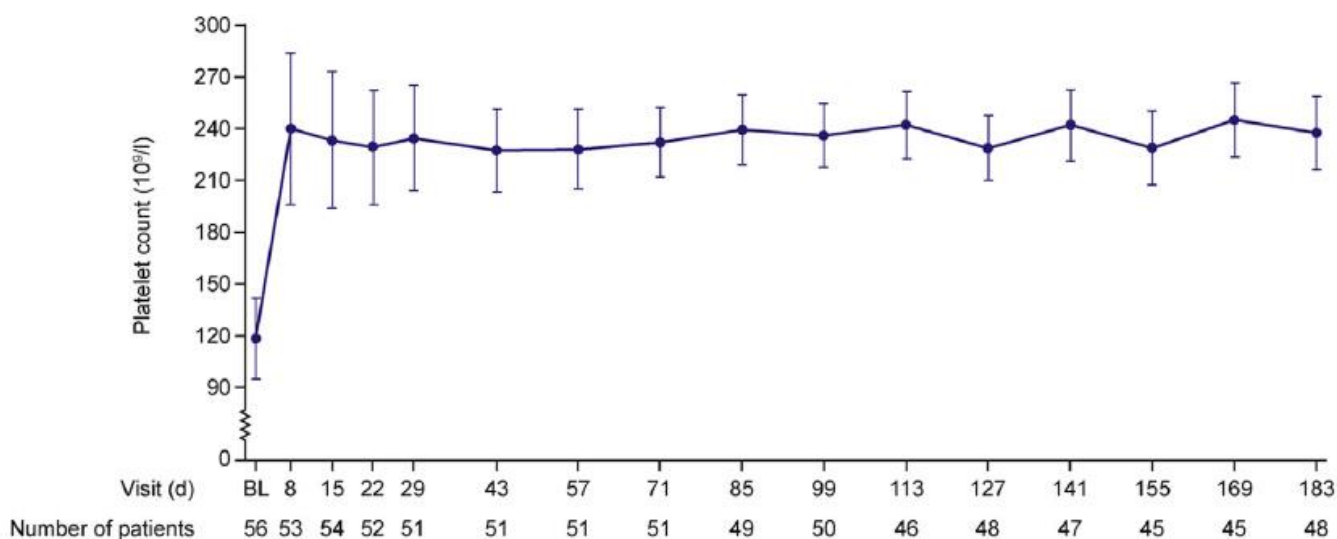
* zdefiniowana jako normalizacja LDH i liczby płytek



Rysunek 3. Czas do całkowitej odpowiedzi cTMA

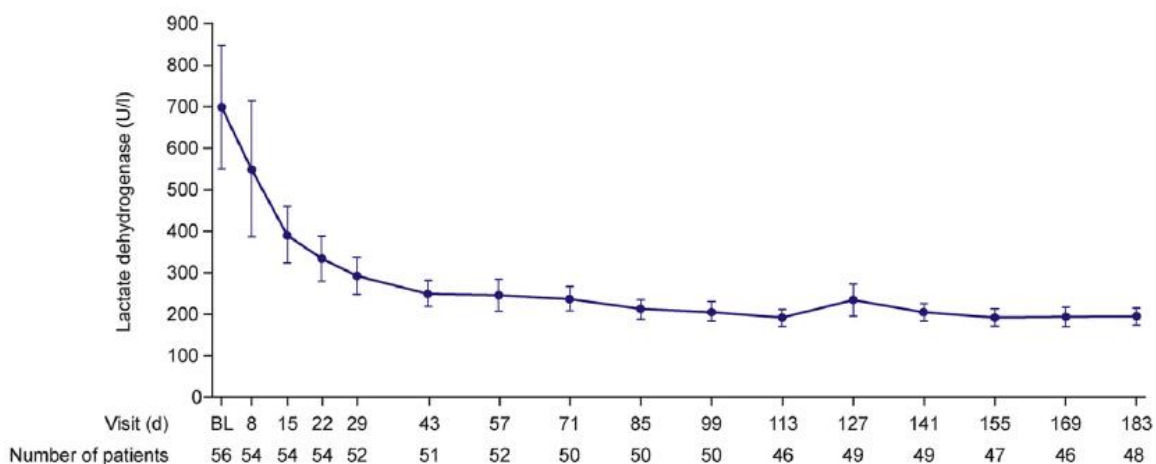
Pacjenci którzy nie uzyskali odpowiedzi byli cenzorowani podczas ostatniej wizyty w badaniu lub w momencie wyłączenia z badania.

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



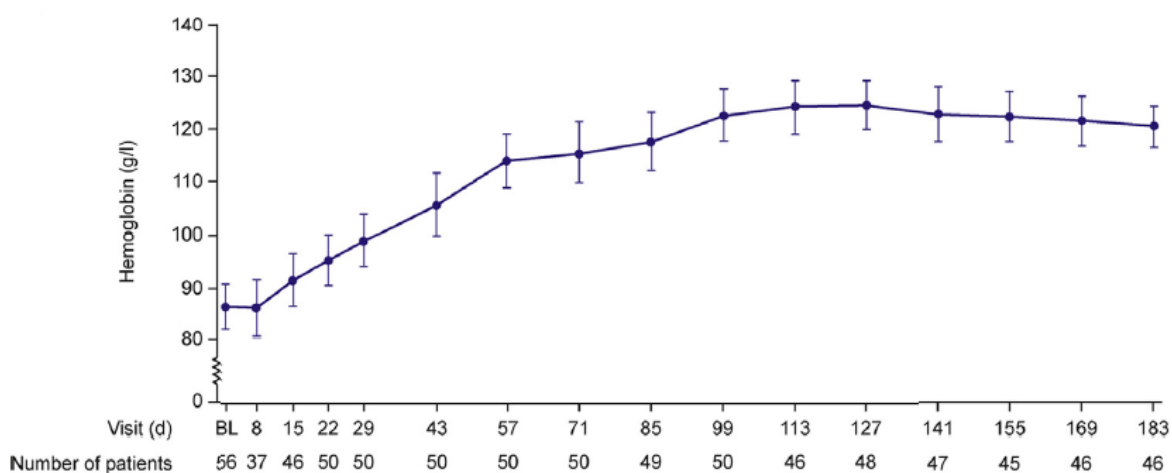
Rysunek 4. Zmiana wartości liczby płytek krwi

*BL – początek badania
wąsy wskazują 95% CI*



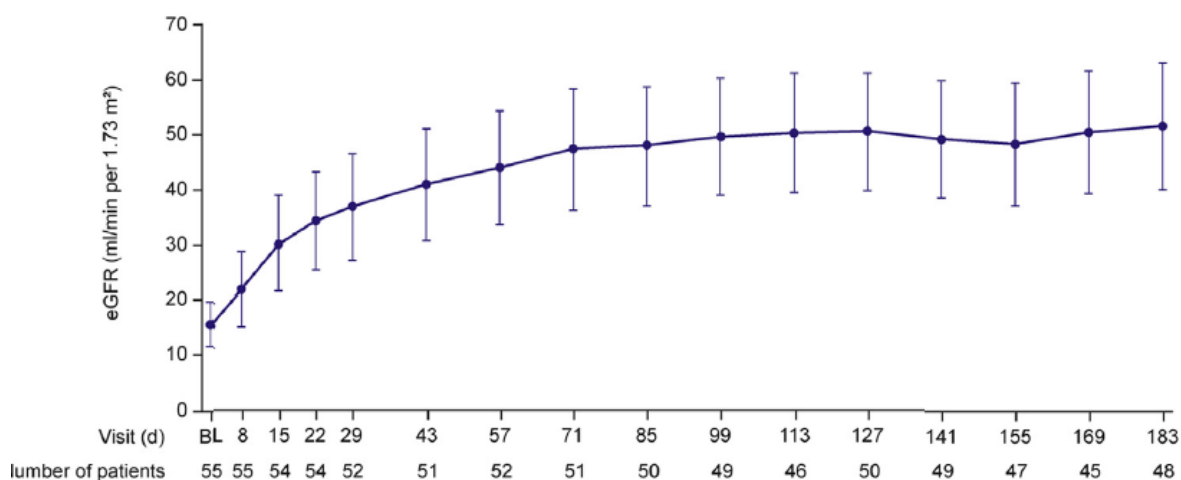
Rysunek 5. Zmiana wartości stężenia LDH

BL – początek badania
wąsy wskazują 95% CI



Rysunek 6. Zmiana wartości parametrów laboratoryjnych – hemoglobina

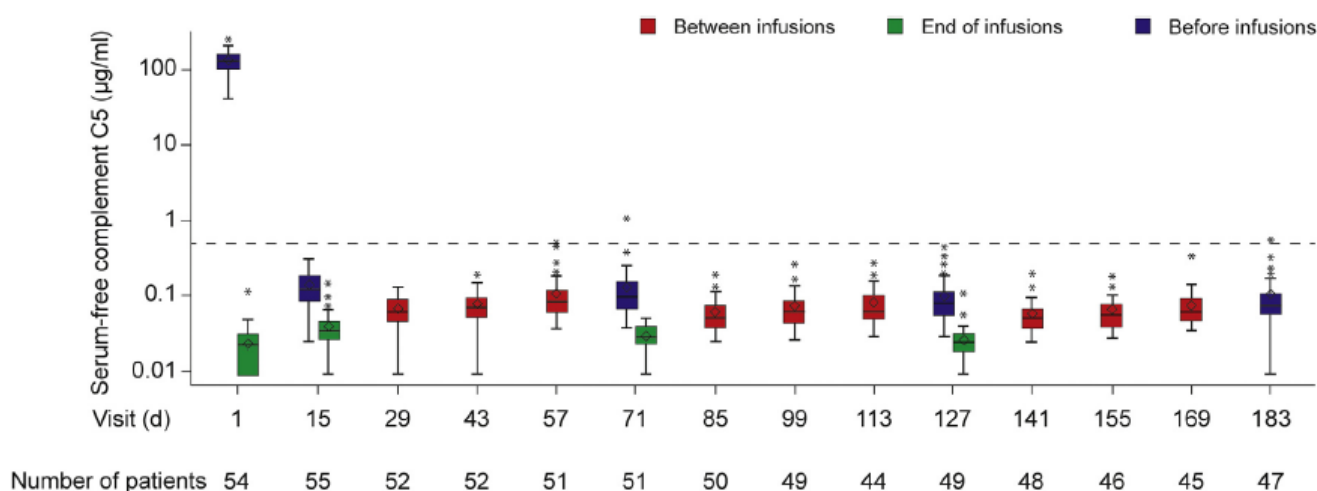
BL – początek badania
wąsy wskazują 95% CI



Rysunek 7. Zmiana wartości eGFR

BL – początek badania
wąsy wskazują 95% CI

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



Rysunek 8. Wolne białko C5 w osoczu.

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

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

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

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

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

Czynność nerek (eGFR) znacznie poprawiła się w stosunku do wartości wyjściowej, z medianą wzrostu 29,0 ml/min na 1,73 m². Dializy przerwano u 17 pacjentów (58,6%), którzy byli dializowani na początku z medianą czasu trwania dializ wynoszącą 30 dni. Spośród 27 pacjentów, którzy nie byli na dializowani na początku badania, u 21 (77,8%) nie zaszła konieczność rozpoczęcia dializ w momencie oceny końcowej w 183. dniu badania. W wyniku zaobserwowanej poprawy eGFR u 32 (68,1%) z 47 pacjentów, dla których były dostępne dane,

kategoria eGFR również uległa poprawie. Pogorszenie w obrębie kategorii eGFR względem początku badania wystąpiło u 2 pacjentów z 7 pacjentów będących na początku badania w kategorii 4.

Bezpieczeństwo

Tabela 24. Zdarzenia niepożądane w badaniu ALXN-1210-aHUS-311 (%)

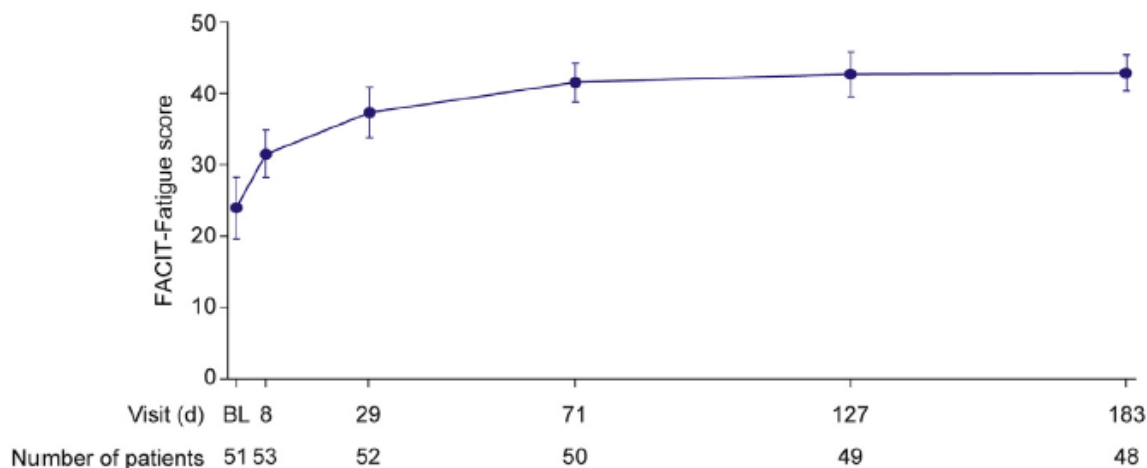
AE	Liczba pacjentów (N=58)	liczba zdarzeń
AEs	58 (100,0)	818
AEs związane z leczeniem	20 (34,5)	56
SAEs	30 (51,7)	71
zgony*	4 (6,8)	4
Najczęstsze zdarzenia niepożądane		
ból głowy	21 (36,2)	28
biegunka	18 (31,0)	24
wymioty	15 (25,9)	18
nadciśnienie	13 (22,4)	20
nudności	13 (22,4)	16
infekcje dróg moczowych	10 (17,2)	21
duszność	10 (17,2)	13
ból stawów	10 (17,2)	12
gorączka	10 (17,2)	11
kaszel	10 (17,2)	10
hipokaliemia	9 (15,5)	19
obrzęk obwodowy	9 (15,5)	13

*jeden ze zgonów nastąpił przed rozpoczęciem leczenia

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

Jakość życia

Oceny jakości życia dokonano z wykorzystaniem FACIT-F. Kwestionariusz FACIT-F jest 13-elementowym narzędziem przeznaczonym do oceny zmęczenia i jego wpływu na codzienne czynności i funkcjonowanie w wielu chorobach przewlekłych. Obejmuje takie elementy, jak zmęczenie, osłabienie, apatię, brak energii oraz wpływ tych uczuć na codzienne funkcjonowanie. Każdy z elementów ocenia się dla ostatnich 7 dni w skali od 0 do 4, przy czym 0 oznacza brak wpływu zmęczenia na jakość życia, a 4 – bardzo silne zmęczenie. Wynik całkowity mieści się w granicach od 0 do 52 punktów, a wyższy wynik świadczy o silniejszym zmęczeniu odczuwanym przez chorego. Pozycje można punktować odwrotnie, aby zapewnić skalę, w której wyższe wyniki reprezentują lepsze funkcjonowanie lub mniejsze zmęczenie. Wynik początkowy kwestionariusza zdefiniowano jako ostatni dostępny wynik przed pierwszym podaniem leku. Im wyższy wynik (co odpowiada silniejszemu zmęczeniu chorego) tym niższa skuteczność leczenia. Różnice w średnich wynikach uzyskanych w kwestionariuszu FACIT-F między grupami, wynoszące co najmniej 3 pkt bądź 5 pkt lub więcej, uważa się za istotne klinicznie.

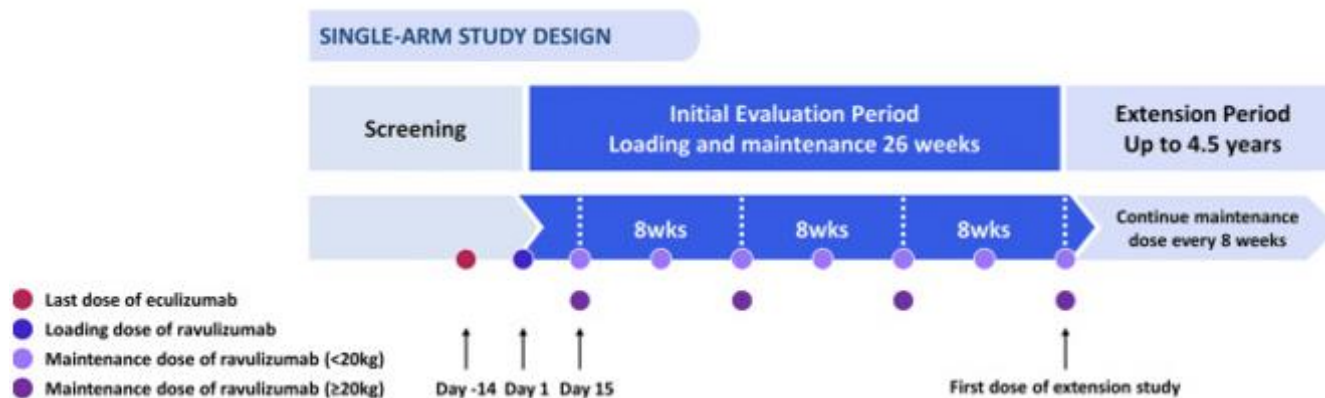


Rysunek 10. Ocena jakości życia, zmiana od początku badania w kwestionariuszu FACIT-F; średnia (95% CI)

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

4.2.1.2. Badanie ALXN1210-aHUS-312 RAW (Ariceta 2021, Tanaka 2020)

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



Rysunek 11. Przebieg badania ALXN1210-aHUS-312

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

Tabela 25. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania (%)

cecha		nieleczeni EKU (N=18)	leczeni EKU (N=10)
rasa	kaukaska	9 (50,0)	5 (50,0)
	azjatycka	5 (27,5)	4 (40,0)
	inne	4 (22,5)	1 (10,0)
kobiety		10 (55,6)	1 (10,0)
wcześniejsze przeszczepienie nerki		1 (5,6)	1 (10,0)
leczenie osoczem przed włączeniem (%)		6 (28,6)	0 (0,0)
liczba płytek krwi x10 ⁹ /l (zakres)		51,25 (14 – 125)	281,75 (207 – 415,5)
eGFR ml/min na 1,73 m ² (zakres)		22,0 (10 – 84)	99,75 (54 – 136,5)
LDH U/l (zakres)		1963,0 (772 – 4985)	206,50 (138,5 – 356)
hemoglobina g/l (zakres)		74,25 (32 – 106)	132,00 (114,5 – 148)
stężenie kreatyniny w osoczu µg/mol/l (zakres)		133,0 (35 – 264)	50,75 (23,5 – 111,5)

Skuteczność leczenia

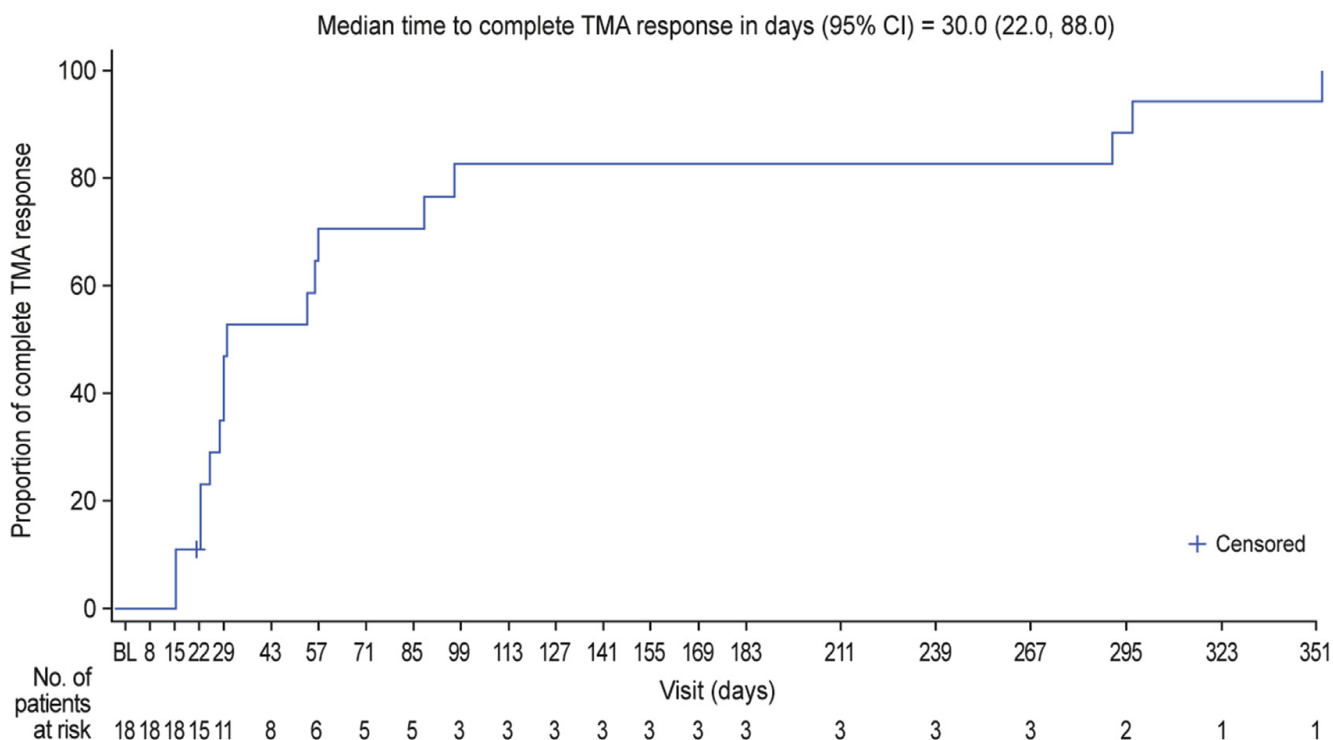
Pacjenci nieleczeni wcześniej ekulizumabem

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

Tabela 26. Odpowiedź całkowita cTMA i stabilizacja hematologiczna – pacjenci nieleczeni EKU

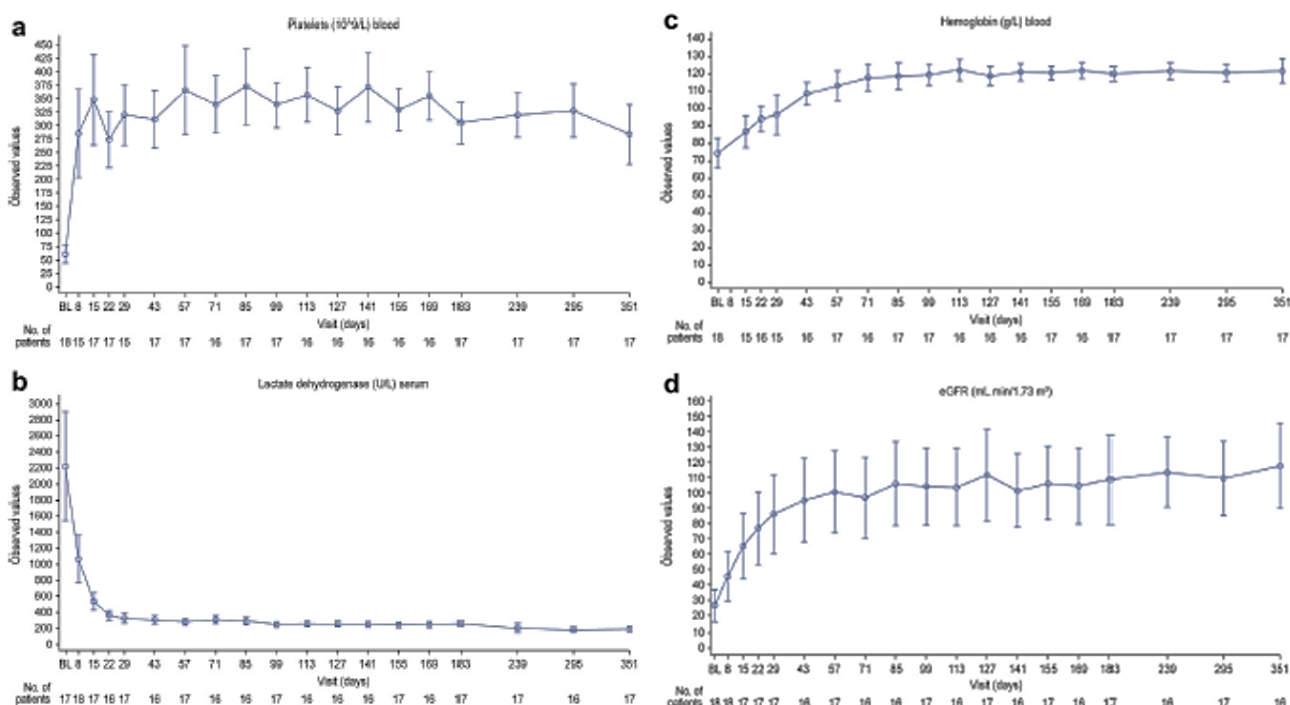
wynik	faza główna (26 tyg.)	faza przedłużona (50 tyg.)
odpowiedź całkowita cTMA (%)	14 (77,8)	17 (94,4)
normalizacja hematologiczna*	16 (88,9)	17 (94,4)
normalizacja liczby płytek	17 (94,4)	17 (94,4)
normalizacja LDH	16 (88,9)	17 (94,4)
$\geq 25\%$ poprawa stężenia kreatyniny w osoczu względem początku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

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



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

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

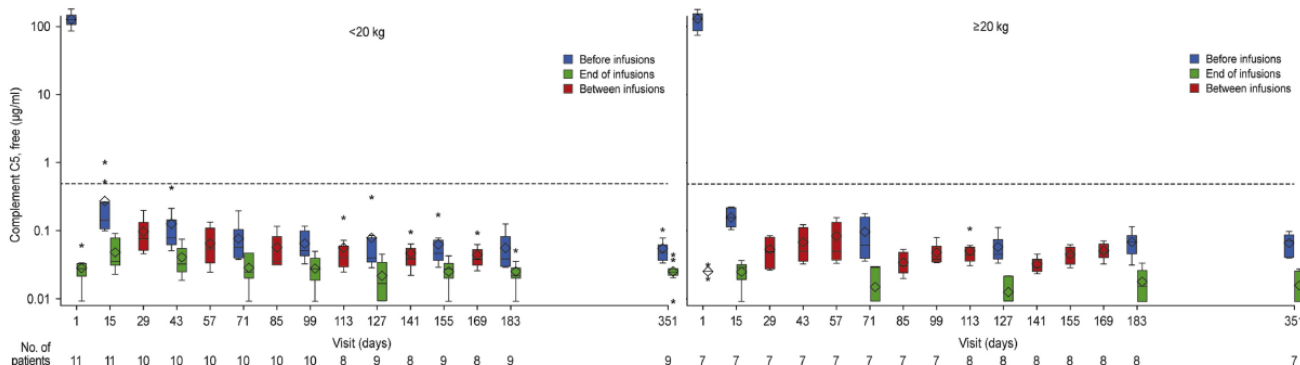


Rysunek 13. Zmiana wartości parametrów laboratoryjnych:
a – liczba płytek krwi; b – LDH; c – hemoglobina; d – eGFR

BL – początek badania; marginesy błędę wskazują 95% CI

Po rozpoczęciu terapii rawulizumabem, analogicznie do badania przedstawionego w publikacji Rondeau 2020 w pierwszych tygodniach badania zauważalna jest dynamiczna zmiana ocenianych parametrów. W zakresie liczby płytek krwi zauważalna najszybsza stabilizacja parametru (około 8. dnia). W przypadku LDH, hemoglobiny

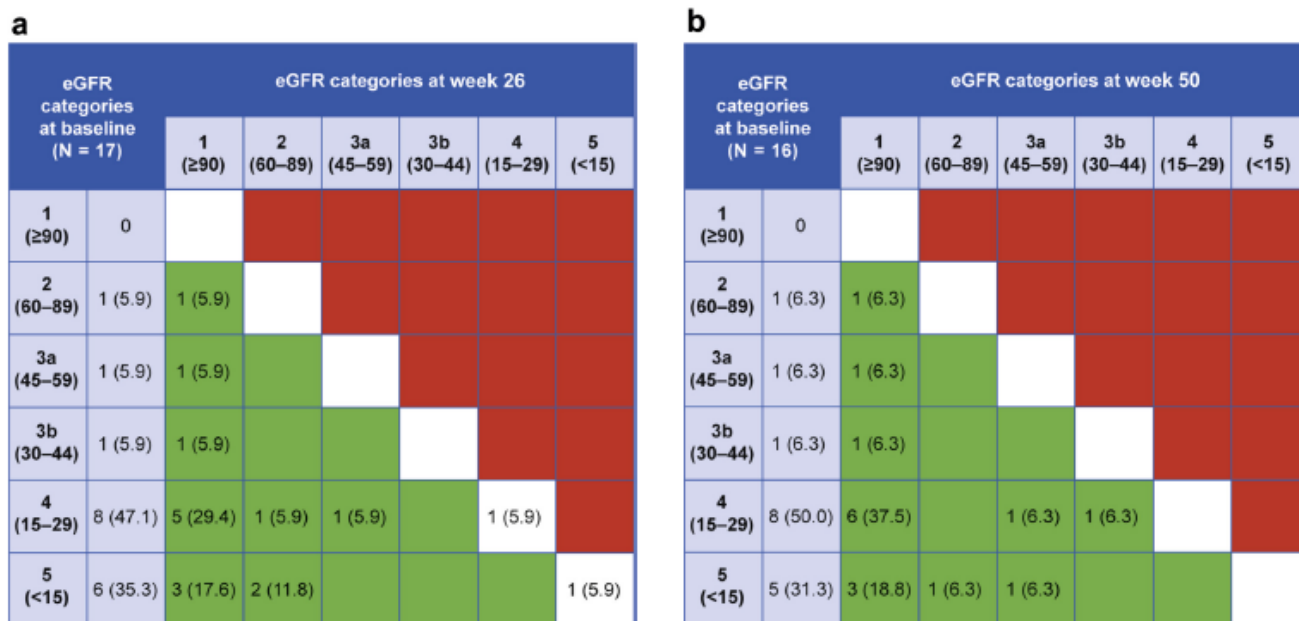
oraz szacowanego eGFR zauważalna była stopniowa poprawa trwająca około 43 dni, po których następowała stabilizacja parametrów utrzymująca się również w fazie follow-up.



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

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

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



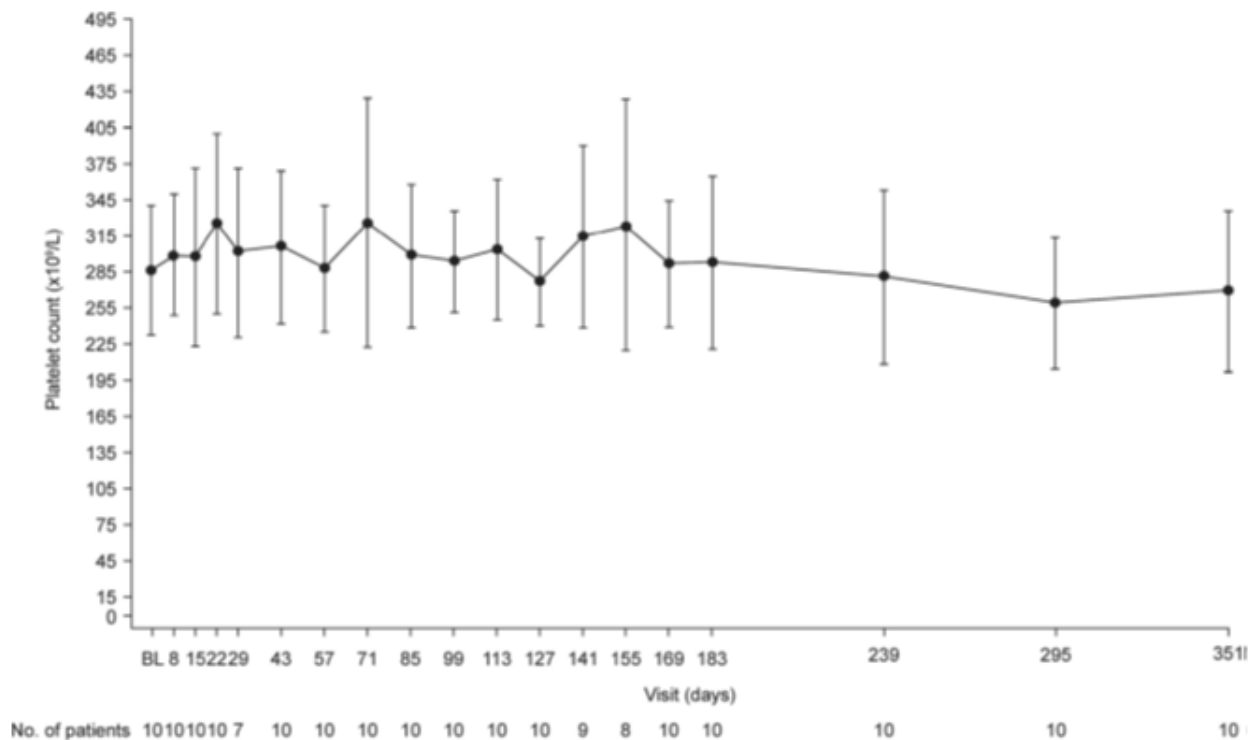
Rysunek 15. Zmiana kategorii szacowanego eGFR – zmiana po (a) 26 tyg. i (b) 50 tyg. względem początku badania

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

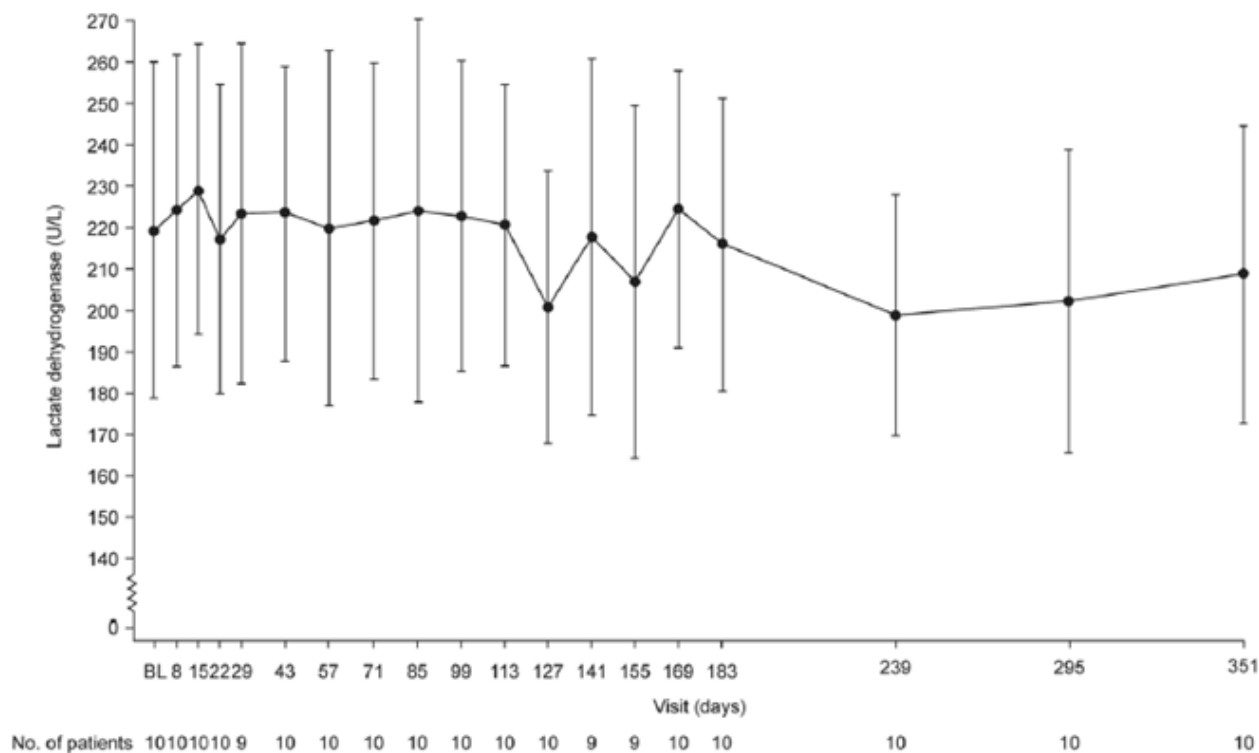
Dializy przerwano u 5 pacjentów (83,3%), którzy byli dializowani na początku z medianą czasu trwania dializ wynoszącą 30 dni. Żaden z pacjentów włączonych do badania nie wymagał rozpoczęcia leczenia dializami. U 32 (68,1%) z 47 pacjentów, dla których były dostępne dane, kategoria eGFR również uległa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

Pacjenci leczeni wcześniej ekulizumabem

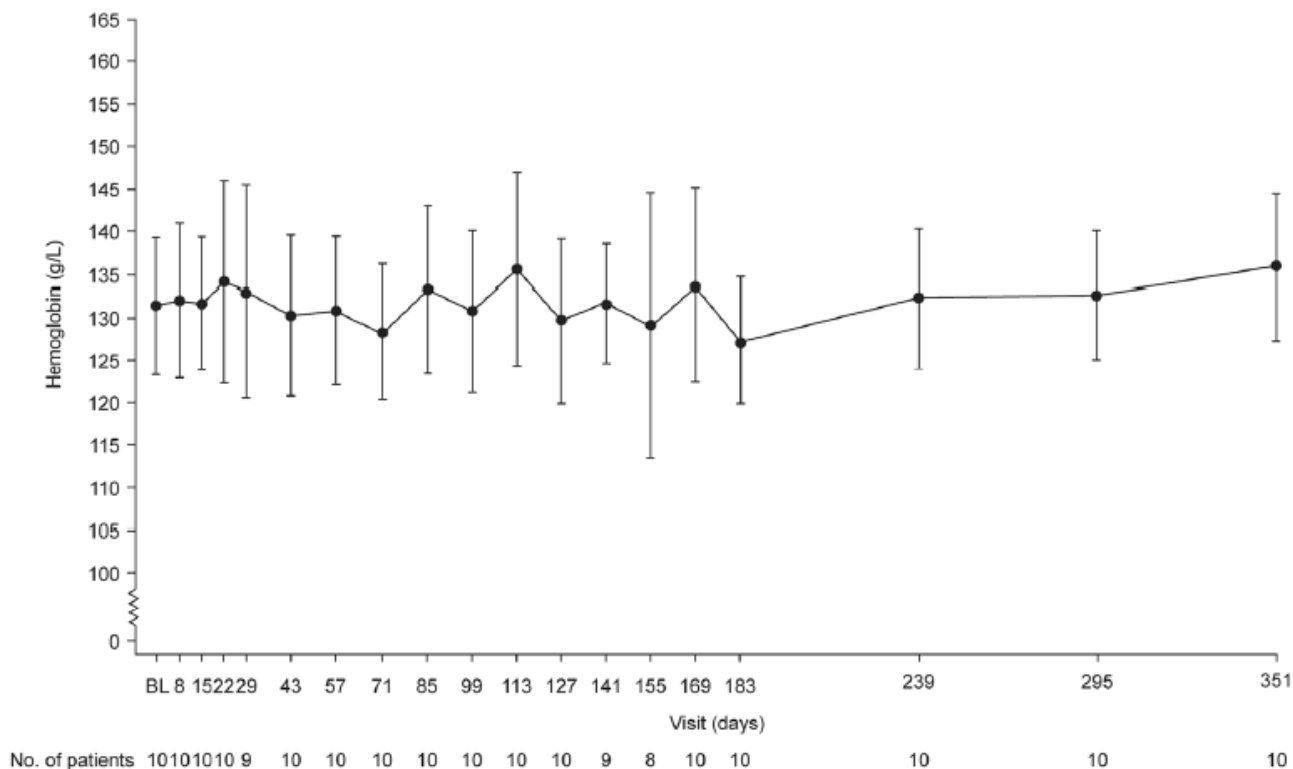
Punkty końcowe dla tej kohorty obejmowały stosowanie dializ, obserwowaną wartość i zmiana eGFR w stosunku do wartości wyjściowej; zmianę kat. eGFR, wartość i zmianę parametrów hematologicznych (płytki krwi, LDH, hemoglobina); zmiana jakości życia, TMA u pacjentów którzy przegrali leczenie w fazie follow-up,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



Rysunek 16. Zmiana liczby płytek krwi

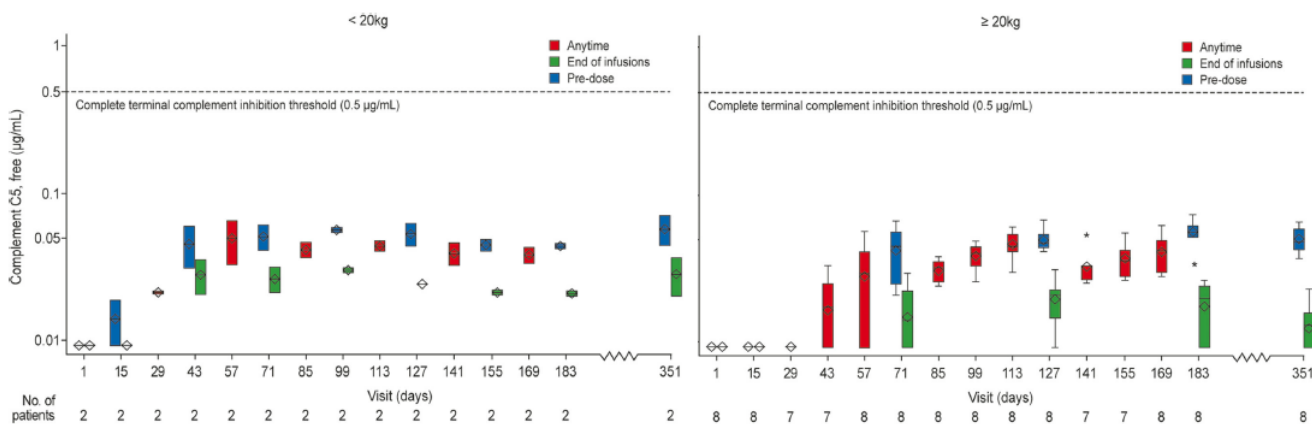


Rysunek 17. Zmiana wartości LDH



Rysunek 18. Zmiana zawartości hemoglobiny;

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



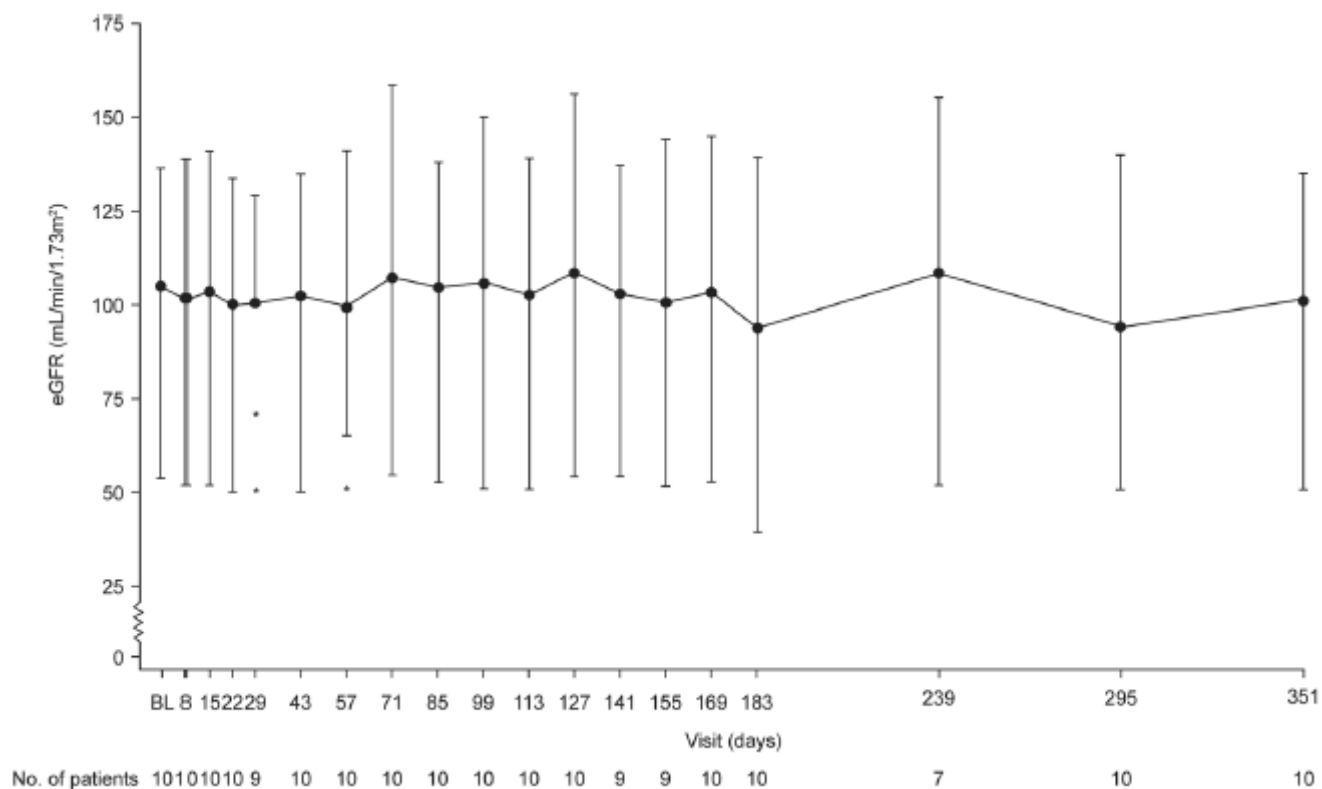
Rysunek 19. Wolne białko C5 w osoczu u pacjentów <20 kg oraz ≥20 kg – pacjenci leczeni EKU

Na niebiesko przedstawiono wynik przed podaniem RAW, na zielono na koniec infuzji.

Wyniki przedstawione na czerwono dotyczą przerw między kolejnymi podaniami RAW.

Przerwana pozioma linia oznacza poziom 0,5µg/ml

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



Rysunek 20. Zmiana wartości eGFR

eGFR pozostał stabilny przez cały okres badania. Mediana wartości eGFR w momencie rozpoczęcia badania wynosiła 99,8 ml/min/1,72m² (zakres: 54,0; 136,5), w 26. tyg. 93,5 ml/min/1,73m² (zakres: 40,0; 139,0), natomiast po 50 tyg. 104 ml/min/1,73m². U żadnego z pacjentów leczonych uprzednio ekulizumabem nie stosowano dializ w momencie włączenia do badania. Podczas trwania badania nie wystąpiła konieczność rozpoczęcia leczenia dializami u żadnego z pacjentów. W momencie rozpoczęcia leczenia rawulizumabem 80% chorych było w stadium 1 PChN, 10% chorych w stadium 2 i 10% chorych w stadium 3a. Po roku trwania badania u żadnego z chorych nie odnotowano zmiany stadium PChN.

Bezpieczeństwo

Tabela 27. Zdarzenia niepożądane w badaniu ALXN-1210-aHUS-312 (%)

	Pacjenci nieleczeni EKU		Pacjenci leczeni EKU	
	N=21	liczba zdarzeń	N=10	liczba zdarzeń
AEs	21 (100)	369	10 (100,0)	66
AEs związane z leczeniem	10 (66,7)	33	2 (20,0)	4
SAEs	14	31	1 (10,0)	5
zgony*	0	0	0	0
Najczęstsze zdarzenia niepożądane				
ból głowy	7 (33,3)	19	-	-
biegunka	7 (33,3)	10	-	-
wymioty	7 (33,3)	25	-	-
nadciśnienie	6 (28,6)	8	-	-
nudności	4 (19,0)	9	-	-
gorączka	10 (47,6)	22	-	-
kaszel	5 (23,8)	6	-	-

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

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

Jakość życia

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

4.2.1.3. Porównanie RAW vs EKU (propensity scoring)

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

Wnioskodawca przeprowadził analizę w 3 subpopulacjach pacjentów:

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

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

Skuteczność kliniczna

Odpowiedź cTMA

Tabela 28. Odpowiedź cTMA – porównanie propensity scoring

Subpopulacja	odpowiedź cTMA	RAW n (%)	EKU n (%)	p
dorośli nie poddani przeszczepieniu nerki	poprawa	26,2 (61)	27,2 (70)	0,398
	brak poprawy	16,8 (39)	11,8 (30)	
dorośli poddani przeszczepieniu nerki	poprawa	7,1 (82)	7,2 (59)	0,251
	brak poprawy	1,6 (18)	5,1 (41)	
dzieci nie poddane przeszczepieniu nerki	poprawa	8,2 (77)	14,3 (67)	0,565
	brak poprawy	2,5 (23)	7 (33)	

Tabela 29. Czas do wystąpienia cTMA – porównanie propensity scoring [dni]

Subpopulacja	RAW		EKU		p
	średnia (SD)	N	średnia (SD)	N	
dorośli nie poddani przeszczepieniu nerki	156 (174)	43	169 (167)	39	0,728
dorośli poddani przeszczepieniu nerki	134 (98)	9	235 (235)	12	0,171
dzieci nie poddane przeszczepieniu nerki	91 (117)	11	150 (135)	21	0,211

Wystąpienie poprawy w odpowiedzi cTMA definiowano jako jednoczesne spełnienie kryteriów poprawy dotyczących poziomu kreatyniny, normalizacji LDH i normalizacji liczby płytek krwi. Poprawę odpowiedzi cTMA obserwowano u zbliżonego odsetka populacji chorych poddanych leczeniu rawulizumabem lub ekulizumabem. Czas do wystąpienia odpowiedzi był dłuższy wśród dorosłych po przeszczepieniu nerki oraz dzieci niepoddanych przeszczepieniu nerki stosujących ekulizumab, porównywalny wśród chorych leczonych każdą z interwencji, wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.

Konieczność przeprowadzania dializy po trwającej 26 tygodni terapii

Tabela 30. Konieczność przeprowadzenia dializ po zakończonym leczeniu – porównanie propensity scoring

Subpopulacja	konieczność dializ	RAW n (%)	EKU n (%)	p
dorośli nie poddani przeszczepieniu nerki	tak	9,7 (22)	3,1 (8)	0,07
	nie	33,3 (78)	35,9 (92)	
dorośli poddani przeszczepieniu nerki	tak	0,3 (4)	3 (24)	0,199
	nie	8,3 (96)	9,4 (76)	
dzieci nie poddane przeszczepieniu nerki	tak	1,3 (12)	1,5 (7)	0,618
	nie	9,4 (88)	19,8 (93)	

Terapia zarówno rawulizumabem jak i ekulizumabem skutkowała porównywalnym odsetkiem chorych, u których po zakończeniu leczenia nie było konieczności przeprowadzania dializy. Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami w żadnej z analizowanych subpopulacji.

Kreatynina

Tabela 31. Poprawa wyniku opisującego stężenie kreatyniny – porównanie propensity scoring

Subpopulacja	poprawa kreatyniny	RAW n (%)	EKU n (%)	p
dorośli nie poddani przeszczepieniu nerki	poprawa	13,5 (73)	13,8 (83)	0,509
	brak poprawy	4,9 (27)	2,9 (17)	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

W analizie dotyczącej poziomu kreatyniny uwzględniono jedynie chorych niepoddawanych dializie. Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami zarówno pod względem stężenia kreatyniny w osoczu po 26 tygodniach terapii, zmiany stężenia kreatyniny w porównaniu do poziomu wyjściowego ani pod względem poprawy wyniku, definiowanego jako co najmniej 25% spadek stężenia kreatyniny względem wartości początkowej. Rawulizumab i ekulizumab charakteryzowały się zbliżoną skutecznością dotyczącą redukcji stężenia kreatyniny w surowicy chorych. Wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.

Liczba płytek krwi**Tabela 32. Normalizacja liczby płytek krwi – porównanie propensity scoring**

Subpopulacja	normalizacja liczby płytek krwi	RAW n (%)	EKU n (%)	p
dorośli nie poddani przeszczepieniu nerki	poprawa	39,5 (92)	37,6 (96)	0,391
	brak poprawy	3,5 (8)	1,4 (4)	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami zarówno pod względem wpływu stosowanego leczenia na liczbę płytek krwi po 26 tygodniach terapii, zmiany ich liczby względem poziomu wyjściowego ani pod względem normalizacji liczby płytek. Obie analizowane terapie w podobny sposób wpływały na stężenie płytek krwi u osób poddanych leczeniu. Wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.

Stężenie LDH**Tabela 33. Normalizacja stężenia LDH – porównanie propensity scoring**

Subpopulacja	normalizacja LDH	RAW n (%)	EKU n (%)	p
dorośli nie poddani przeszczepieniu nerki	tak	38,3 (89)	36,9 (95)	0,372
	nie	4,7 (11)	2,1 (5)	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

Tabela 34. Stężenie LDH – porównanie propensity scoring [U/l]

Subpopulacja	RAW		EKU		p
	średnia (SD)	N	średnia (SD)	N	
dorośli nie poddani przeszczepieniu nerki	200 (60)	43	179 (35)	39	0,059
dorośli poddani przeszczepieniu nerki	199 (26)	9	214 (57)	12	0,411
dzieci nie poddane przeszczepieniu nerki	256 (69)	11	456 (221)	21	0,001

Zaobserwowano statystycznie istotną różnicę w poziomie LDH uzyskanym po 26 tygodniach trwania leczenia w populacji pediatrycznej. Stężenie LDH było istotnie niższe wśród dzieci leczonych rawulizumabem. W pozostałych grupach nie zaobserwowano różnic pomiędzy RAW a EKU. Wyniki wskazują także na podobną skuteczność porównywanych technologii pod względem normalizacji stężenia LDH.

Normalizacja hematologiczna**Tabela 35. Normalizacja hematologiczna – porównanie propensity scoring**

Subpopulacja	normalizacja hematologiczna	RAW n (%)	EKU n (%)	p
dorośli nie poddani przeszczepieniu nerki	tak	35,8 (83)	35,5 (91)	0,294
	nie	7,2 (17)	3,5 (9)	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

Nie odnotowano żadnych istotnych różnic między RAW a EKU w ramach wpływu na normalizację parametrów hematologicznych. Na podstawie danych można wręcz odnieść wrażenie, że ekulizumab jest skuteczniejszy w tak zdefiniowanych subpopulacjach w jakich zostały przeprowadzone porównania.

Pacjenci dializowani

Tabela 36. Wartość eGFR – porównanie propensity scoring [ml/min na 1,73 m²]

Subpopulacja	RAW		EKU		p
	średnia (SD)	N	średnia (SD)	N	
dorośli nie poddani przeszczepieniu nerki	55,4 (40,8)	43	51,4 (30,8)	39	0,619
dorośli poddani przeszczepieniu nerki	25,1 (9,3)	9	34,4 (25)	12	0,221
dzieci nie poddane przeszczepieniu nerki	107,4 (59,3)	11	105,5 (39,6)	21	0,926

Subpopulacja	RAW		EKU		p
	średnia (SD)	N	średnia (SD)	N	
dorośli nie poddani przeszczepieniu nerki	55,4 (40,8)	43	51,4 (30,8)	39	0,619
dorośli poddani przeszczepieniu nerki	25,1 (9,3)	9	34,4 (25)	12	0,221
dzieci nie poddane przeszczepieniu nerki	107,4 (59,3)	11	105,5 (39,6)	21	0,926

Nie zaobserwowano istotnych różnic między stosowanymi interwencjami w zakresie wartości eGFR pod koniec badania oraz zmiany wartości względem początku badania. Najlepsze wyniki uzyskano w populacji dzieci niepoddanych przeszczepieniu nerki, natomiast najgorsze obserwowano u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Żaden z wyników nie osiągnął istotności statystycznej. Najniższe wartości eGFR w populacji dorosłych po przeszczepieniu nerki odpowiadały najniższym wartościom zmiany względem wartości początkowej w tej subpopulacji.

Subpopulacja	RAW		EKU		p
	średnia (SD)	N	średnia (SD)	N	
dorośli nie poddani przeszczepieniu nerki	55,4 (40,8)	43	51,4 (30,8)	39	0,619
dorośli poddani przeszczepieniu nerki	25,1 (9,3)	9	34,4 (25)	12	0,221
dzieci nie poddane przeszczepieniu nerki	107,4 (59,3)	11	105,5 (39,6)	21	0,926

Subpopulacja	RAW		EKU		p
	średnia (SD)	N	średnia (SD)	N	
dorośli nie poddani przeszczepieniu nerki	55,4 (40,8)	43	51,4 (30,8)	39	0,619
dorośli poddani przeszczepieniu nerki	25,1 (9,3)	9	34,4 (25)	12	0,221
dzieci nie poddane przeszczepieniu nerki	107,4 (59,3)	11	105,5 (39,6)	21	0,926

Zmiana stadium PChN**Tabela 40. Zmiana stadium PChN (kategorii eGFR) – porównanie propensity scoring**

Subpopulacja	Zmiana stadium PChN	RAW n (%)	EKU n (%)	p
dorośli nie poddani przeszczepieniu nerki	poprawa	29,7 (69)	31,4 (81)	0,255
	brak zmian	11,1 (26)	7,6 (19)	
	brak poprawy	2,2 (5)	0 (0)	
dorośli poddani przeszczepieniu nerki	poprawa	1,6 (18)	7,4 (60)	0,02
	brak zmian	7,1 (82)	2,6 (21)	
	brak poprawy	0 (0)	2,3 (19)	
dzieci nie poddane przeszczepieniu nerki	poprawa	9,4 (88)	18,4 (87)	0,831
	brak zmian	1,3 (12)	2,2 (10)	
	brak poprawy	0 (0)	0,7 (3)	

W przypadku zarówno dorosłych jak i dzieci niepoddanych przeszczepieniu nerki nie zaobserwowano istotnych różnic między leczonymi grupami. U większości pacjentów odnotowano poprawę stadium PChN. W przypadku dorosłych pacjentów poddanych przeszczepieniu nerki zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść ekulizumabu. Należy ostrożnie interpretować przedstawiony wynik ze względu na niską liczebność próby.

Wartość ciśnienia skurczowego**Tabela 41. Wartość ciśnienia skurczowego krwi – porównanie propensity scoring [mmHg]**

Subpopulacja	RAW		EKU		p
	średnia (SD)	N	średnia (SD)	N	
dorośli nie poddani przeszczepieniu nerki	128 (19)	43	131 (16)	39	0,449
dorośli poddani przeszczepieniu nerki	113 (10)	9	140 (19)	12	p<0,001
dzieci nie poddane przeszczepieniu nerki	102 (10)	11	109 (11)	21	0,053

Subpopulacja	RAW		EKU		p
	średnia (SD)	N	średnia (SD)	N	
dorośli nie poddani przeszczepieniu nerki	128 (19)	43	131 (16)	39	0,449
dorośli poddani przeszczepieniu nerki	113 (10)	9	140 (19)	12	p<0,001
dzieci nie poddane przeszczepieniu nerki	102 (10)	11	109 (11)	21	0,053

Analiza wpływu ocenianych interwencji na wartość ciśnienia skurczowego krwi nie wykazała różnic we wpływie na redukcję wartości ciśnienia skurczowego wśród chorych dorosłych poddanych przeszczepieniu nerki. W przypadku pozostałych uczestników również nie obserwowano istotnych różnic w wartościach ciśnienia skurczowego oraz zmiany wartości ciśnienia skurczowego względem wartości początkowych.

Wynik w skali FACIT-F

Subpopulacja	RAW		EKU		p
	średnia (SD)	N	średnia (SD)	N	
dorośli nie poddani przeszczepieniu nerki	128 (19)	43	131 (16)	39	0,449
dorośli poddani przeszczepieniu nerki	113 (10)	9	140 (19)	12	p<0,001
dzieci nie poddane przeszczepieniu nerki	102 (10)	11	109 (11)	21	0,053

Tabela 44. Zmiana wyniku w skali FACIT-F (≥ 3 pkt.) względem wartości początkowej – porównanie propensity scoring

Subpopulacja	normalizacja LDH	RAW n (%)	EKU n (%)	p
dorośli nie poddani przeszczepieniu nerki	tak	30,8 (84)	25 (88)	0,623
	nie	5,9 (16)	3,3 (12)	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

[redacted] Nie zaobserwowano istotnych różnic między grupami pod względem częstości osiągnięcia co najmniej 3-punktowej poprawy wyniku w skali FACIT u chorych dorosłych.

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane zostały zaobserwowane u ponad 90% wszystkich uczestników badań zarówno dla RAW jak i EKU. W przypadku pacjentów stosujących RAW najczęściej występował ból głowy (36%), biegunka (31%), wymioty (26%) i nudności (22%). W przypadku pacjentów stosujących EKU ból głowy (37%), biegunka (32%), wymioty (27%), nudności (12%) pacjentów. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano ogółem u ok. 50% pacjentów stosujących RAW. W przypadku badań dotyczących stosowania EKU częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wynosiła od 44% w badaniu aHUS-C10-004 (Fakhouri 2016) do 100,0% w badaniu aHUS-C08-002. Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu wystąpiły u ok. 5 - 6% uczestników otrzymujących RAW i u ok. 2 – 5% uczestników stosujących EKU.

W badaniu aHUS-311 odnotowano 4 zgony, które uznano za niezwiązane z leczeniem. W badaniu aHUS-312 oraz w badaniach dotyczących EKU nie odnotowano żadnych zgonów. W żadnym z badań nie raportowano zakażeń meningokokami.

Jakość życia

EQ-5D VAS i EQ-5D TTO

Tabela 45. Wynik w skali EQ-5D VAS oraz EQ-5D TTO – porównanie propensity scoring

Subpopulacja		RAW)		EKU	
		średnia (SD)	N	średnia (SD)	N
dorośli nie poddani przeszczepieniu nerki	VAS	79 (18)	41	74 (20)	37
	TTO	0,89 (0,15)		0,89 (0,14)	
dorośli poddani przeszczepieniu nerki	VAS	74 (10)	8	79 (12)	11
	TTO	0,86 (0,07)		0,85 (0,14)	

Tabela 46. Poprawa ≥ 10 pkt. w skali EQ-5D VAS względem wartości początkowej oraz zmiana EQ-5D TTO względem wartości początkowej – porównanie propensity scoring

Subpopulacja	normalizacja liczby płytek krwi		RAW n (%)	EKU n (%)
dorośli nie poddani przeszczepieniu nerki	poprawa	VAS	31,4 (83)	30,4 (86)
	brak poprawy	VAS	6,4 (17)	4,8 (14)
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Ocenę stanu zdrowia pacjentów dokonano za pomocą skali EQ-5D metodą VAS i TTO. Nie odnotowano istotnych różnic między grupami stosującymi RAW i EKU. Istotną różnicę zaobserwowano względem wystąpienia ≥ 10 pkt. poprawy wyniku EQ-5D VAS na korzyść RAW u [redacted].

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Wybrane informacje na podstawie ChPL Ultomiris

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi leku (występującymi bardzo często, $\geq 1/10$) są:

- biegunka,
- nudności,
- wymioty,
- zapalenie nosa i gardła,
- ból głowy.

Najcięższymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi u pacjentów w badaniach klinicznych są:

- zakażenie meningokokowe;
- posocznica.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Ultomiris

Ciężkie zakażenie meningokokowe

Ze względu na mechanizm działania rawulizumabu jego stosowanie zwiększa podatność pacjenta na zakażenie meningokokowe/posocznicę meningokokową (wywołane przez *Neisseria meningitidis*). Możliwe jest wystąpienie choroby meningokokowej wywołanej przez dowolną grupę serologiczną. W celu zmniejszenia ryzyka zakażenia konieczne jest zaszczepienie wszystkich pacjentów przeciwko zakażeniom meningokokowym na co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia rawulizumabem, chyba że ryzyko związane z opóźnieniem leczenia rawulizumabem przeważa nad ryzykiem związanym z wystąpieniem zakażenia meningokokowego. Pacjentom, u których rozpoczęto leczenie rawulizumabem wcześniej niż po 2 tygodniach od momentu zaszczepienia przeciwko meningokokom, należy podawać zapobiegawczo odpowiednie antybiotyki przez 2 tygodnie od momentu zaszczepienia. W zapobieganiu zakażeniom często występującymi chorobotwórczymi grupami serologicznymi meningokoków zaleca się szczepionki przeciwko grupom serologicznym A, C, Y, W 135 i B, jeśli są dostępne. Pacjenci muszą zostać zaszczepieni lub ponownie zaszczepieni zgodnie z aktualnymi krajowymi wytycznymi w zakresie stosowania szczepionek. Jeśli u pacjenta dokonywana jest zmiana leczenia z ekulizumabu, lekarz powinien sprawdzić, czy pacjent ma aktualne szczepienie przeciwko meningokokom według krajowych wytycznych w zakresie stosowania szczepionek.

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

Szczepienia

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

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

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

Inne zakażenia układowe

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

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

Reakcje na infuzję

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

Przerwanie leczenia u pacjentów z aHUS

Brak jest danych dotyczących swoście przerwania leczenia rawulizumabem. W długoterminowym, prospektywnym badaniu obserwacyjnym przerwanie leczenia inhibitorem białka dopełniacza C5 (ekulizumabem) skutkowało 13,5-krotnie wyższą częstością nawrotów TMA i wiązało się z trendem w kierunku zmniejszonej czynności nerek w porównaniu z pacjentami kontynuującymi leczenie. Jeśli u pacjentów konieczne jest przerwanie leczenia rawulizumabem, należy ich na bieżąco dokładnie monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych TMA. Monitorowanie może jednak okazać się niewystarczające, aby przewidzieć ciężkie powikłania w postaci TMA lub im zapobiec. Powikłania w postaci TMA po przerwaniu leczenia można rozpoznać na podstawie obecności dowolnego z poniższych objawów:

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

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

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie WHO

Na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii lekiem Ultomiris. Dotychczas działania niepożądane zostały zgłoszone u 1 681 pacjentów. 1 239 (74%) pochodziło z Ameryki Północnej i Południowej, 424 (25%) z Europy. W ostatnich latach najwięcej działań zaraportowano w 2019 roku – 485, jednak w roku bieżącym 2022 do tej pory zarejestrowano ich 492.

Tabela 47. Zestawienie wybranych działań niepożądanych po zastosowaniu leku Ultomiris wg WHO (na dzień 11.10.2022 r.)

Działanie niepożądane leku		Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ogólne i działania wynikające z drogi podania		669
	zmęczenie	321
	złe samopoczucie	77
	ból	52
	gorączka	47
	astenia, niemoc	42
Diagnostyczne		360
	obniżona hemoglobina	131
	podwyższony poziom LDH	60
	Pozytywny wynik testu na SARS-CoV-2	35
	obniżony poziom płytek krwi	34
Zaburzenia systemu nerwowego		318
	bóle głowy	188
	zawroty głowy	36
	senność	16
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe		217
	nudności	79
	bóle brzucha	45
	biegunka	32
Infekcje		255
	COVID-19	33
	zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	32
	infekcja Neisseria/meningokokowe zapalenie opon mózgowych/infekcja i sepsa meningokokowa	1
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		203
	bóle pleców	69
	bóle stawów	45
	bóle kończyn	27
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		385
	użycie poza wskazaniami	205
	reakcje związane z infuzją	32
	kontuzje	22

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

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Na dzień 17.10.2022 r. nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa, które nie zostałyby uwzględnione w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego Ultomiris.

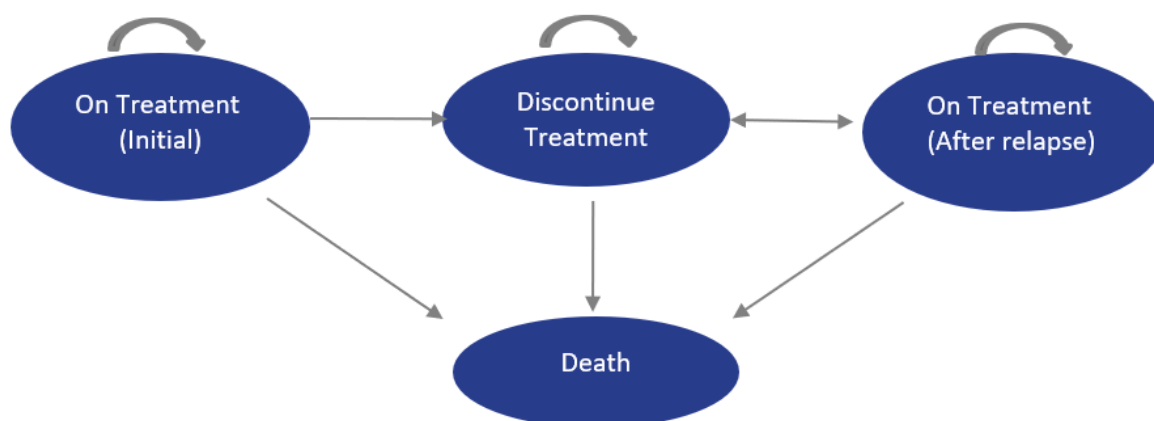
5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

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



Rysunek 21. Struktura modelu wnioskodawcy

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

W modelu uwzględniono koszty leków, ich przepisania i podania, kwalifikacji do programu oraz diagnostyki i monitorowania.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 48. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy

Parametr	RAW	EKU
Dzieci		
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	[redacted]
Dorośli		
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie RAW jest [redacted]. W populacji dzieci różnica kosztów wyniosła [redacted], a w populacji dorosłych [redacted].

5.2.1. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca oszacował ceny zbytu netto leku Ultomiris, przy których koszt inkrementalny wynosi zero. W populacji dzieci cena ta wynosi [redacted]. Urzędowe ceny zbytu wynoszą odpowiednio [redacted]. Z uwagi na brak badań RCT dowodzących wyższości RAW nad EKU, zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR.

5.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Przedstawiono jednokierunkową analizę wrażliwości, w której testowano takie zmiany jak średni wiek pacjentów, czas do dyskontynuacji czy alternatywną wartość kosztu podania leku (łącznie 18 scenariuszy). [redacted] Analiza wrażliwości prawidłowa.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 49. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Technologię alternatywną stanowią także plazmafereza i podawanie świeżo mrożonego osocza
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywni
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	nd	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przedstawiono jednokierunkową analizę wrażliwości

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna, typ i podstawowa struktura modelu oraz długość horyzontu czasowego prawidłowe.

Wybór EKU jako komparatora jest prawidłowy, jednakże należy mieć na uwadze, że technologię alternatywną stanowią także plazmafereza i podawanie świeżo mrożonego osocza.

W analizie wnioskodawcy uwzględniono

Dodatkowo należy zwrócić uwagę na możliwe zmiany w programie lekowym leczenia PNH (opinia Rady Przejrzystości 51/2022¹³ z dnia 11 kwietnia 2022 r.), które mogą skutkować zwiększeniem interwału czasowego dawkowania EKU lub zaprzestaniem podawania EKU po kilku miesiącach jego stosowania (patrz rozdział 3.3.3 *Dane dla programu lekowego B.95*, s. 23). Prowadziłoby to do zmniejszenia kosztów terapii komparatorem.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

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

W ramach walidacji zewnętrznej wnioskodawca opisał wyniki badania obserwacyjnego Menne 2019, jednak bez porównania z wynikami uzyskanymi w modelu. Należy zwrócić uwagę, że zgodnie z wytycznymi AOTMiT walidacja zewnętrzna modelu „odnosi się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi i może polegać np. na porównaniu pośrednich danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań (jeśli takie istnieją). Model powinien być weryfikowalny, tak aby można w przyszłości porównać wygenerowane w modelu wyniki (zużycie zasobów, zdarzenia generujące koszty lub inne jednostki naturalne) z danymi pochodzącymi z zasobów informatycznych płatnika publicznego lub też innych źródeł danych (rzeczywistej praktyki klinicznej, rejestrów medycznych, rejestrów kosztowych itp)”¹⁴. Walidacja zewnętrzna nie polega na porównaniu parametrów wejściowych modelu z badaniami obserwacyjnymi.

Wnioskodawca odnalazł analizę ekonomiczną Wang 2020, która porównywała koszty stosowania RAW i EKU w USA. Z uwagi na różnice w cenach leków wyniki nie są porównywalne.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

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

¹³ załącznik nr 5 do protokołu BP.401.16.2022.MKZ nr 14/2022 z posiedzenia Rady Przejrzystości w dniu 11 kwietnia 2022 roku w formie wideokonferencji Opinia Rady Przejrzystości nr 51/2022 z dnia 11 kwietnia 2022 roku w sprawie oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego B.95: „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D59.3)”

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/protokoly/2022_RP/11042022_protokol_RP_14_do_publicacji_REOPTR.pdf

¹⁴ Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), AOTMiT 2016, s. 38, https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

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

Perspektywa

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

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Scenariusze i warianty

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

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

Analiza wrażliwości

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

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

W celu oszacowania prognozy liczby chorych, u których technologia wnioskowana będzie stosowana wnioskodawca wykorzystał dane obejmujące najdłuższy okres czasowy, tj. dane ze sprawozdań z działalności NFZ [od sprawozdania za 2018 r., do sprawozdania za 2021 r.]. Do danych dobrano trend liniowy, w wariancie maksymalnym populacja leczonych pacjentów wyniesie [] chorych, [] nowych przypadków w roku kolejnym, w wariancie minimalnym [] chorych oraz [] nowych przypadków rocznie.

W tym miejscu należy zwrócić uwagę na oszacowania analityków Agencji w zakresie liczebności i charakterystyki polskich pacjentów z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym. Łącznie zidentyfikowano 336 pacjentów potencjalnie spełniających kryteria włączenia do programu na przestrzeni ostatnich ośmiu lat. Zgodnie z analizą ekulizumab był zastosowany u 34% (spośród 58) pacjentów spełniających kryteria pierwszego roku obowiązywania decyzji MZ o refundacji ekulizumabu. W roku 2021 odsetek ten wzrósł do 85% (spośród 91). Wobec czego, liczebność populacji oszacowana przez wnioskodawcę prawdopodobnie jest zawyżona. W ciągu

ostatnich czterech lat refundacji, do programu włączano średnio 22,25 pacjenta rocznie, co jednak nie oznacza, że liczba ta nie zmniejsza się w ciągu najbliższych lat.

Udziały

W odróżnieniu od poprzedniego wniosku¹⁵ odnotowano znaczną zmianę podejścia do określenia struktury rynkowej. W ubiegłym postępowaniu zarzucono, że wnioskodawca przyjmował wariant osiągnięcia w populacji pacjentów z aHUS udziału na poziomie 100%. Oceniono to jako niemożliwe do wystąpienia ze względu na różnice wskazań refundacyjnych. Produkt leczniczy Soliris jest zarejestrowany i refundowany jest u pacjentów od 5 kg masy ciała, w przypadku produktu Ultomiris – wniosek dotyczy pacjentów od 10 kg masy ciała.

Udziały technologii wnioskowanej i komparatora określono na podstawie danych [redacted]. Wnioskodawca nie wskazał jednak uprawnionego źródła informacji, nie przedstawiono również zestawu danych pozwalającego na weryfikację tak skonstruowanych założeń.

Tabela 50. Udziały wnioskowanej technologii

wariant oszacowania	nowowłączani		zmieniający leczenie	
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
minimalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
prawdopodobny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
maksymalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Koszty

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

Koszty rawulizumabu przyjęto zgodnie ze złożonym wnioskiem. [redacted] liczba prezentacji leku. Aktualnie wnioskodawca proponuje wejście do refundacji dwóch prezentacji – jednej o objętości 3 ml zawierającej 300 mg substancji czynnej oraz drugiej o objętości 11 ml zawierającej 1 100 mg rawulizumabu.

Przy określeniu kosztu ekulizumabu w analizie wnioskodawca przyjął założenie, że [redacted]. Powyższe założenie w zakresie [redacted] uznano za nieuzasadnione. Przeszukano strony internetowe różnych organizacji oraz serwis będący własnością firmy Informa Business Intelligence, Inc. biomedtracker.com¹⁶. Analiza zamieszczonej dokumentacji wskazuje, że nie należy oczekiwać [redacted].

Na stronie Komisji Europejskiej odnaleziono informacje o decyzji EU/3/09/653, w której wskazano, że Soliris ma wyłączność rynkową we wskazaniu aHUS do dnia 29 listopada 2023 roku. Zgodnie z aktualnie obowiązującym obwieszczeniem decyzja dotycząca finansowania ekulizumabu w aHUS obowiązuje 1 rok 10 miesięcy od dnia 1 stycznia 2022 roku, tj. ważność decyzji upływa wraz z dniem 1 listopada 2023 roku.

Nie jest jednak jasne czy Minister Zdrowia wydając kolejną decyzję, uzna zastosowanie obniżki już na obwieszczeniu obowiązującym od listopada, czy dopiero od stycznia roku 2024, jako pierwszą decyzję po wygaśnięciu wyłączności rynkowej.

W analizie przyjęto, koszt podania jako odpowiedniego świadczenia hospitalizacji będą przyporządkowane chorym w zależności od ich wieku. Wycena świadczenia hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu wynosi 486,74 zł, natomiast hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci 540,80 zł. Zgodnie z analizą indywidualnych danych pacjenta, analitycy Agencji oszacowali, że: średni koszt podania ekulizumabu w populacji pediatrycznej wyniósł **409,17 zł**, a średni koszt podania ekulizumabu w populacji dorosłych wyniósł **497,94 zł**.

Mając na uwadze powyższe dane należy zauważyć, że założenia wnioskodawcy prowadzą do przeszacowań w zakresie prognozy ponoszonych przez płatnika kosztów związanych z podaniem leków.

¹⁵ Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu (art. 24 ust.1 pkt. 1) – lek, numer: R201214986, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia Wersja 1.0, Warszawa, 5.10.2020 r.

¹⁶ <https://www.biomedtracker.com/>

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 51. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

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

Tabela 52. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [zł]

Wariant	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				
Scenariusz nowy				
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				
Koszty rawulizumabu				
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				
Koszty inkrementalne				
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				

Do oszacowania wydatków budżetowych wykorzystano liczbę chorych aktualnie stosujących Soliris (na podstawie prognozy), rozdzielone odsetkiem na podgrupę dzieci i dorosłych oraz przypisane im analogiczne koszty, jak dla scenariusza istniejącego. Oszacowane w ten sposób wydatki dla scenariusza istniejącego w 2021 roku wg modelu wynoszą około [redacted] na leczenie 77 pacjentów. Oszacowanie to różni się znacząco od rzeczywiście poniesionych przez NFZ wydatków związanych z finansowaniem programu lekowego, w którym leczenie 77 pacjentów w 2021 roku wyniosło 61 mln zł, co wskazuje na ponad dwukrotne przeszacowanie. Wnioskodawca nie uwzględnił natomiast populacji pacjentów z analizowanym wskazaniem, która w scenariuszu istniejącym nie jest leczona w ramach programu. Zgodnie z oszacowaniem przyjętą przez analityków Metodą III identyfikacji pacjentów, wartość wszystkich świadczeń uwzględniających POZ, AOS, hospitalizacje, program lekowy oraz refundację apteczną dla tych samych pacjentów w 2021 roku wyniosła 62,56 mln zł.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Ultomiris, [redacted]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 53. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	opis na jakiej podstawie oszacowano liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie wnioskowaną technologią u których stosowano ekulizumab przez co najmniej 3 miesiące i wykazano odpowiedź kliniczną, mając na uwadze przybliżoną roczną zapadalność oraz dotychczasowe dane jest niewystarczający, nie uzasadniono braku próby oszacowania populacji pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorem układu dopełniacza a będą spełniać kryteria włączenia
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	horyzont analizy zgodny z wymaganiami ustawowymi oraz Rozporządzeniem MZ
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	?	założenie w zakresie [redacted] uznano za nieuzasadnione technologię alternatywną stanowią także plazmafereza i podawanie świeżo mrożonego osocza, które nie zostały uwzględnione w analizie wnioskodawcy
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	założenia zostały przyjęte przez wnioskodawcę na podstawie danych [redacted], wnioskodawca nie wskazał jednak uprawnionego źródła informacji, nie przedstawiono również zestawu danych pozwalającego na weryfikację tak skonstruowanych założeń
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	komparatorem w AKL oraz AE wnioskodawcy jest refundowany obecnie ekulizumab, który stosowany jest również przez dzieci o masie ciała z przedziału 5-10 kg nieuwzględnionych przez wnioskodawcę w AWB technologię alternatywną stanowią także plazmafereza i podawanie świeżo mrożonego osocza
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	dane dotyczące praktyki klinicznej pozyskane od NFZ zostały przedstawione w rozdziale 3.3 <i>Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej</i>
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	założenia wnioskodawcy są niespójne ze wskazywanym we wniosku poziomem sprzedaży w modelu elektronicznym szacunki sprzedaży są błędnie uzależnione są [redacted]
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	rozdział 3.1.2 <i>Wnioskowane warunki objęcia refundacją</i>
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	NIE	rozdział 3.1.2 <i>Wnioskowane warunki objęcia refundacją</i>
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	?	przeprowadzono analizę wrażliwości (analizy scenariuszy) szczegóły przedstawiono w rozdziale 6.3.2 Wyniki analiz wrażliwości przyjęte zakresy zmienności oraz wybór testowanych parametrów były ograniczone, co może przekładać się na wnioskowanie dotyczące stabilności wyników

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

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

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

- oszacowania wykonane na danych związanych z refundacją ekulizumabu zakładają, iż wszyscy chorzy, którzy przyjmowali lek mieli wagę nie mniejszą niż 10 kg;
- analiza wpływu na budżet wykorzystuje jedynie wyniki kosztowe uwzględniające przyjęty 2-letni horyzont czasowy, w związku z czym z modelu ekonomicznego uwzględniane są tylko pierwsze 2 lata leczenia;
- charakterystykę początkową chorych przyjęto na podstawie badań klinicznych dla RAW;

Ograniczenia wskazane przez analityków:

- oszacowania populacji docelowej według wnioskodawcy opierają się o pacjentów leczonych w ramach obecnie funkcjonującego programu lekowego leczenia atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego ekulizumabem. Zgodnie z uzyskanymi danymi sprawozdawczo-rozliczeniowymi na obecną chwilę leczonych jest 77 pacjentów, a rozpoznanych i potencjalnie spełniających kryteria włączenia w ciągły ostatnich 8 lat zostało 336 pacjentów;
- nie uzasadniono braku próby oszacowania populacji pacjentów stanowiących część wnioskowanego wskazania, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami układu dopełniacza a będą spełniać kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego – oszacowania dokonano na podstawie danych pochodzących ze sprawozdań NFZ dotyczących liczby chorych leczonych ekulizumabem;
- technologię alternatywną stanowią także plazmafereza i podawanie świeżo mrożonego osocza;
- założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków nie zostały dobrze uzasadnione w AWB, wnioskodawca wskazuje na podobną skuteczność kliniczną rawulizumabu do ekulizumabu oraz poprawę komfortu związaną z rzadszym odbywaniem wizyt, jednak wnioskodawca nie uwzględnił populacji pediatrycznej z przedziału masy ciała 5-10 kg, których udział wzrasta z roku na rok i stanowi 8% dzieci leczonych w programie dla ekulizumabu oraz 6% całkowitej populacji włączonej do programu;
- wnioskodawca wskazuje na nieuzasadnione założenia dotyczące [REDAKTOWANE]. Należy zwrócić uwagę, że objęcie refundacją leków generycznych od lipca 2023 r. nie jest pewne;
- wnioskodawca nie przedstawił właściwego uzasadnienia dla kwalifikacji rawulizumabu do nowej grupy limitowej, szczegóły zostały omówione w rozdziale 3.1.2.3 *Ocena analityków Agencji* dotyczącym wnioskowanych warunków objęcia refundacją.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

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

Zasadne byłoby również zaprojektowanie modelu umożliwiającego na wprowadzenie danych dotyczących modyfikacji schematu dawkowania ekulizumabu, który rozpatrywano w ramach raportu nr OT.4220.2.2022.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

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

W parametrach wejściowych zmieniono wiek wejścia pacjentów do modelu w grupie dzieci i dorosłych, rzeczywistą liczbę chorych leczonych lekiem Soliris, odsetki chorych w poszczególnych przedziałach masy ciała, czas do dyskontynuacji leczenia oraz nieuwzględnienia założenia dotyczącego [REDACTED]. Mając na względzie szeroki zakres modyfikacji zdecydowano na przedstawienie wariantu analizy wrażliwości – związanego z [REDACTED] jako scenariusz I, zmian pozostałych parametrów jako scenariusz II oraz wszystkich zmian jako scenariusz III.

Scenariusz I

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

Do obliczeń dla scenariusza II i III zastosowano następujące wartości przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 55. Parametry wejściowe do obliczeń własnych Agencji

Parametr	Wnioskodawca	AOTMiT	Parametr	Wnioskodawca	AOTMiT
wiek wejścia dzieci	[REDACTED]	5,82	10 a <20 kg (dzieci) EKU	[REDACTED]	40,3%
wiek wejścia dorośli	[REDACTED]	35,32	20 a <30 kg (dzieci) EKU	[REDACTED]	32,3%
10 a <20 kg (dzieci) RAW	[REDACTED]	43,85%	30 a <40 kg (dzieci) EKU	[REDACTED]	9,7%
20 a <30 kg (dzieci) RAW	[REDACTED]	35,09%	40 kg (dzieci) EKU	[REDACTED]	9,7%
30 a <40 kg (dzieci) RAW	[REDACTED]	10,53%	Czas do dysk. - dzieci	[REDACTED]	1,01
40 a <60 kg (dzieci) RAW	[REDACTED]	10,53%	Czas do dysk. - dorośli	[REDACTED]	0,43
60 a <100 kg (dzieci) RAW	[REDACTED]	0%	Odsetek dzieci	[REDACTED]	70%
			Odsetek dorosłych	[REDACTED]	30%

Scenariusz II

Tabela 56. Wyniki analizy wpływu na budżet: Scenariusz II

Wariant	Perspektywa NFZ [REDACTED] – analiza podstawowa		Perspektywa NFZ [REDACTED] – Scenariusz II	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty inkrementalne				
minimalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
prawdopodobny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
maksymalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Scenariusz III

Tabela 57. Wyniki analizy wpływu na budżet: Scenariusz III

Wariant	Perspektywa NFZ [redacted] – analiza podstawowa		Perspektywa NFZ [redacted] – Scenariusz III	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty inkrementalne				
minimalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
prawdopodobny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
maksymalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Modyfikacja danych wejściowych do oszacowań AWB wykazała zarówno dla analizy przeprowadzonej wg Scenariusza II jak i Scenariusza III zmniejszenie prognozowanych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w porównaniu do analiz wnioskodawcy. Zmiana procentowa wyniku inkrementalnego w przypadku zastosowania danych dla Scenariusza II:

- dla pierwszego roku refundacji powoduje zwiększenie oszczędności o 5,80%,
- dla roku następnego odnotowano wzrost oszczędności o 5,21%.

Zmiana procentowa wyniku inkrementalnego w przypadku zastosowania danych dla Scenariusza III, w którym zmodyfikowano zarówno parametry dla populacji jak i nie uwzględniono założenia dotyczącego [redacted] zmienia wynik o:

- 195,6% wzrostu oszczędności w roku pierwszym oraz
- 152,7% wzrostu oszczędności w roku drugim analizy.

W związku z powyższym należy uznać, że analiza przeprowadzona przez wnioskodawcę charakteryzuje się niską podatnością oszacowań w odniesieniu do danych pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej leczenia atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego. Należy również wskazać, że aktualna analiza wpływu na budżet w porównaniu do procedowanej uprzednio znacząco różni się wynikiem inkrementalnym ([redacted]).

Nie przeprowadzono wariantu analizy wpływu na budżet, w którym uwzględniono by zmiany, o których mowa była w zleceniu procedowanym w pierwszej połowie roku 2022 w ramach raportu nr OT.4220.2.2022, w którym Minister Zdrowia zlecił ocenę propozycji zmian w opisie programu B.95 polegających m.in. na możliwości wydłużenia czasu między dawkami lub odstawienia ekulizumabu w oparciu o CH50. Wówczas zgodnie z analizą aspektów klinicznych analitycy Agencji wykazali że u około 1/3 pacjentów możliwe jest zwiększenie interwału czasowego dawkowania ekulizumabu, a u kolejnej 1/3 pacjentów możliwe jest zaprzestanie podawania ekulizumabu po kilku miesiącach jego stosowania.

Przeprowadzona przez analityków Agencji analiza wykazała, że wprowadzenie wszystkich propozycji zgłoszonych przez Zespół Koordynujący może przyczynić się do obniżenia wydatków płatnika publicznego o około 31% w każdym z dwóch kolejnych lat funkcjonowania programu lekowego B.95. Pomimo modyfikacji wyceny świadczeń, w żadnej z kategorii nie odnotowano wzrostu wydatków.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę



8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 58. Uwagi do proponowanych zapisów programu lekowego, opinie ankietowanych ekspertów

Część programu	dr Magdalena Wysocka, Pełnomocnik Dyrektora ds. Programów Lekowych Medycznych i Badań Przesiewowych, Instytut Matki i Dziecka	prof. Aleksandra Żurowska, Przewodnicząca Zespołu Kwalifikującego do leczenia atypowego ZHM
Kryteria kwalifikacji		<p>Zamiast proponowanych:</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>Wprowadzenie zapisu:</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p>
Badania przy kwalifikacji do leczenia	<p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p>	<p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>(badania istotne dla Komisji do pojęcia decyzji przerwania leczenia po 6 miesiącach) Badania te muszą być widoczne wraz z pełnym skanem wyn ku genetycznego przy zgłoszeniu chorych do przedłużenia leczenia po 6m</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p>
Monitorowanie skuteczności leczenia	<p>Weryfikowanie skuteczności leczenia przez Zespół koordynacyjny co 6 miesięcy</p> <p>p-ciała anty H powinny być w pierwszych 26 tygodniach monitorowane co najmniej 1raz na 3 miesiące dopiero od 52 tygodnia można wydłużyć odstęp oznaczenia p-ciał do raz na 6m (24tyg)</p> <p>Dawkowanie uzupełnić o zapis:</p> <p>Zmiana dawkowania możliwa na podstawie uchwały Zespołu Koordynacyjnego na podstawie wyników badań monitorujących. Wydłużenie czasu między dawkami możliwe na podstawie uchwały Zespołu Koordynacyjnego pod warunkiem monitorowania skuteczności leczenia przy pomocy oznaczenia CH50.</p>	<p>Weryfikowanie skuteczności leczenia przez Zespół koordynacyjny co 6 miesięcy</p> <p>Ujednolicić monitorowanie p-ciał dla ekulizumabu i rawulizumabu: p-ciała anty H powinny być w pierwszych 26 tygodniach monitorowane co najmniej raz na 3 miesiące dopiero od 52 tygodnia można wydłużyć odstęp oznaczenia p-ciał do raz na 6m (24 tyg.)</p> <p>Dawkowanie uzupełnić o zapis:</p> <p>Zmiana dawkowania możliwa na podstawie uchwały Zespołu Koordynacyjnego na podstawie wyników badań monitorujących. Wydłużenie czasu między dawkami możliwe na podstawie uchwały Zespołu Koordynacyjnego pod warunkiem monitorowania skuteczności leczenia przy pomocy oznaczenia CH50.</p> <p>Jest to istotne dla bardziej indywidualnego dawkowania dla chorych o różnej wadze oraz daje możliwość bezpieczniejszego przerwania leczenia dla indywidualnych chorych u których ryzyko odstawienia jest większe.</p>

Część programu	dr Magdalena Wysocka, Pełnomocnik Dyrektora ds. Programów Lekowych Medycznych i Badań Przesiewowych, Instytut Matki i Dziecka	prof. Aleksandra Żurowska, Przewodnicząca Zespołu Kwalifikującego do leczenia atypowego ZHM
Czas leczenia w programie	[REDACTED]	[REDACTED]

Uwagi analityków Agencji

- Analitycy zwracają uwagę na nieściśłość między programem lekowym, w którym wspomina się o wymogu zgody na świadomą kontrolę urodzeń w przypadku pacjentek będących w wieku rozrodczym w czasie leczenia i w ciągu 8 miesięcy od zastosowania ostatniej dawki rawulizumabu, a ChPL, w którym zaznacza się powinność stosowania skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia oraz do 8 miesięcy po okresie leczenia. Stosowanie antykoncepcji jest elementem świadomej kontroli urodzeń – w programie lekowym pojęcie zostało rozszerzone.
- W związku z faktem, że pacjenci z rzadkimi postaciami aHUS spowodowanymi defektami enzymatycznymi np. brakiem DGKE nie będą odpowiadać na leczenie inhibitorami układu dopełniacza zasadnym wydaje się wyłączenie takich pacjentów z kwalifikacji do programu.
- Wytyczne UpToDate 2021 wskazują jako jedyną opcję terapeutyczną prowadząca do wyleczenia, połączony przeszczep wątroby i nerek, pacjenci po skutecznej procedurze tego typu powinni zostać wyłączeni z dalszego leczenia w programie.
- Z uwagi na wartość kliniczną oraz uwagi ankietowanych ekspertów, wytyczne kliniczne, wyniki przeprowadzonych badań oraz dane rzeczywistej praktyki klinicznej, mając na względzie maksymalizację efektu zdrowotnego w populacji docelowej pacjentów z aHUS, niezbędne jest finansowanie u pacjentów zarówno ekulizumabu jak i rawulizumabu z zachowaniem możliwości równoczesnego ich stosowania w szczególnych sytuacjach procesu terapeutycznego pod warunkiem pozytywnej decyzji Zespołu Koordynującego właściwego ds. aHUS. Wyniki pacjentów uprzednio leczonych ekulizumabem w porównaniu do pacjentów, u których nie stosowano wcześniej inhibitorów układu dopełniacza wykazują większą korzyść i stabilność uzyskanego efektu terapeutycznego.
- Uwagę zwraca również fakt, że wprowadzenie zmian w opisie programu polegających na uwzględnieniu wskazywanych przez ekspertów badań genetycznych było przedmiotem oceny Agencji w ramach opracowania OT.4220.2.2022, gdzie zaproponowano zmodyfikowany pakiet diagnostyczny, związany z kwalifikacją pacjenta (poszerzony pakiet do stosowania w pierwszym roku terapii) oraz pakiet diagnostyki w fazie podtrzymującej, który przyjęto jako diagnostykę w drugim roku terapii i latach kolejnych. Propozycje zasadniczo uwzględniają poszerzenie ustalenia przyczyn aHUS o pakiet badań genetycznych. Zgodnie z treścią opinii Rady Przejrzystości nr 51/2022¹⁷ z dnia 11 kwietnia 2022 r. proponowane przez Zespół Koordynacyjny zmiany w programie B.95 uznano w całości za uzasadnione.

¹⁷ załącznik nr 5 do protokołu BP.401.16.2022.MKZ nr 14/2022 z posiedzenia Rady Przejrzystości w dniu 11 kwietnia 2022 roku w formie wideokonferencji Opinia Rady Przejrzystości nr 51/2022 z dnia 11 kwietnia 2022 roku w sprawie oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego B.95: „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D59.3)”

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/protokoly/2022_RP/11042022_protokol_RP_14_do_publicacji_REOPTR.pdf

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

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

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 12.10.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „Ultomiris” oraz „ravulizumab”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację pozytywną, dwie pozytywne z ograniczeniem i trzy negatywne. W rekomendacjach pozytywnych z ograniczeniem zwraca się głównie uwagę na prawdopodobnie porównywalną skuteczność rawulizumabu i ekulizumabu, ale przy rzadszym podawaniu rawulizumabu, co może wpływać pozytywnie na jakość życia pacjentów. W obu dokumentach podkreślono, iż rekomendacja obowiązuje pod warunkiem zachowania ustaleń co do efektywności kosztowej. Rekomendacje negatywne związane są z nieudowodnioną dodatkową korzyścią rawulizumabu w porównaniu z ekulizumabem (rekomendacja z Niemiec i z Holandii) oraz brakiem efektywności kosztowej (Irlandia).

Na stronie kanadyjskiej Agencji CADTH widnieje informacja na temat toczącego się postępowania w sprawie oceny leku Ultomiris w ocenianym wskazaniu. Zakończenie procesu szacowane jest na grudzień bieżącego roku. (CADTH 2022).

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 59. Rekomendacje refundacyjne dla leku Ultomiris (rawulizumab) we wskazaniu: atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (aHUS)

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
HAS 2021 (Francja)	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Pozytywna rekomendacja dla refundacji w leczeniu pacjentów o masie ciała ≥ 10 kg z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym (aHUS), którzy nie byli leczeni inhibitorem układu dopełniacza lub otrzymywali ekulizumab przez co najmniej 3 miesiące i mają udokumentowaną odpowiedź na leczenie ekulizumabem.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stosunek korzyści do ryzyka jest umiarkowany: <p>zaobserwowano odpowiedź kliniczną w zakresie istotnych punktów końcowych, a profil bezpieczeństwa jest akceptowalny, jednakże:</p> <ul style="list-style-type: none"> - brakuje bezpośredniego porównania z ekulizumabem, będącym leczeniem pierwszego wyboru w aHUS, - wiarygodność dowodów jest ograniczona (badania jednoramienne, niewielka liczebność chorych w badaniach, duża liczba odstępstw od protokołu, brak przesiewowych badań genetycznych pacjentów), - wystąpiła konieczność dializowania 7/56 chorych po rozpoczęciu leczenia, spośród których 3 chorych wymagało dializoterapii w tyg. 52, - liczebność populacji pediatrycznej leczonej ekulizumabem była niewielka (n=10) i brak danych dla pacjentów dorosłych z udowodnioną odpowiedzią na terapię pierwszego wyboru ekulizumabem. <ul style="list-style-type: none"> • Istnieje terapia alternatywna – ekulizumab (inny inhibitor układu dopełniacza) <p>jednakże z powodu braku danych brak możliwości porównania</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wpływ na zdrowie publiczne : <p>Biorąc pod uwagę:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wagę choroby, która może zagrażać życiu z powodu komplikacji, - rzadkość występowania - częściowo zaspokojone potrzeby zdrowotne chorych

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<p>- brak dodatkowej korzyści zdrowotnej z powodu braku wiarygodnych danych porównawczych do ekulizumabu, umożliwiających oszacowanie dodatkowej korzyści rawulizumabu w zakresie śmiertelności i chorobowości</p> <p>- potencjalny, choć nie udokumentowany wpływ na organizację opieki nad pacjentem i na życie pacjenta, z powodu możliwego wydłużenia interwałów pomiędzy kolejnymi infuzjami w porównaniu z ekulizumabem wynikające z odmiennego dawkowania</p> <p>- brak wpływu na jakość życia</p> <p>wydaje się, że Ultomiris (rawulizumab) nie będzie mieć dodatkowego wpływu na zdrowie publiczne.</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Komisja uznaje, że korzyść z zastosowania produktu leczniczego Ultomiris (rawulizumab) będzie umiarkowana w ocenianym wskazaniu i rekomenduje włączenie leku na listę leków stosowanych w szpitalu w zakresie zarejestrowanych wskazań i dawkowania.</p>
<p>NICE 2021 (Wielka Brytania)</p>	<p>Rekomendacja pozytywna z ograniczeniem</p> <p>Komisja wydając rekomendację wzięła pod uwagę fakt, iż aktualnie stosowany w leczeniu aHUS ekulizumab wymaga podań w drodze infuzji co 2 tygodnie, natomiast leczenie rawulizumabem pozwala zwiększyć odstępy między kolejnymi podaniami do 8 tygodni. Zdaniem ekspertów dłuższe przerwy między podaniami leku zmniejszają obciążenie związane z leczeniem (wyzwania logistyczne i finansowe) i tym samym wpływają pozytywnie na jakość życia pacjentów.</p> <p>Dane kliniczne wskazują na skuteczność rawulizumabu w leczeniu aHUS. Nie są dostępne jednak dane dotyczące bezpośredniego porównania skuteczności RAW i EKU, gdyż wyniki pochodzą z badań jednoramiennych. Dodatkowo wyniki badań charakteryzowały się niepewnością ze względu na ich metodologię, gdyż większość pacjentów biorących udział w badaniach nie otrzymywała ekulizumabu przed rawulizumabem, Komitet jednak zgodził się, by wyniki z badań można było uogólnić w rzeczywistej praktyce. Wyniki porównania pośredniego, choć obciążone są pewną niepewnością, wskazują na prawdopodobieństwo, iż rawulizumab cechuje się porównywalną skutecznością jak ekulizumab, z uwagi na podobny mechanizm działania.</p> <p>Koszt rawulizumabu jest niższy niż koszt ekulizumabu, a szacunki dotyczące efektywności kosztowej mieszczą się w ramach akceptowalnych przez NHS.</p> <p>Rekomendacja obowiązuje pod warunkiem zachowania ustaleń dotyczących kosztu produktu leczniczego.</p>
<p>SMC 2021 (Szkocja)</p>	<p>Rekomendacja pozytywna z ograniczeniem</p> <p><u>Oceniane wskazanie:</u> pacjenci z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym o masie ciała ≥ 10 kg, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami układu dopełniacza lub u których stosowano ekulizumab przez co najmniej 3 miesiące i wykazano odpowiedź na ekulizumab</p> <p><u>Ograniczenie stosowania:</u> w ramach krajowej usługi leczenia z wykorzystaniem inhibitora układu dopełniacza</p> <p>W rekomendacji podkreślono, iż jednoramienne badania III fazy wykazały korzystny wpływ leczenia rawulizumabem na odpowiedź całkowitą TMA, definiowanej jako normalizacja parametrów hematologicznych i poprawa czynności nerek. Wzięto również pod uwagę, że rawulizumab jest strukturalnie podobny do ekulizumabu, ale ma wydłużony okres półtrwania, co zmniejszyłoby obciążenie związane z podawaniem z co 2 tygodni do co 8 tygodni podczas leczenia podtrzymującego. Eksperti kliniczni uznali, że rawulizumab spełnia niezaspokojoną potrzebę w tym obszarze terapeutycznym, ze względu na dogodniejszą częstotliwość podawania niż ekulizumab. Dodatkowo, ekulizumab był jedynym lekiem posiadającym pozwolenie na dopuszczenie do obrotu we wskazaniu aHUS, ale nie jest zalecany do stosowania przez SMC (SMC 767/12).</p> <p>W treści rekomendacji przedstawiono także ograniczenia wyników z porównań pośrednich dla rawulizumabu i ekulizumabu, jednak nie wpłynęło to na wnioskowanie dotyczące podobnej skuteczności obu inhibitorów dopełniacza. Eksperti kliniczni konsultowani przez SMC uznali, że rawulizumab jest postępowaniem terapeutycznym ze względu na prawdopodobnie podobną skuteczność przy rzadszym podawaniu w porównaniu do ekulizumabu stosowanego obecnie.</p> <p>Komitet rozważył korzyści płynące ze stosowania rawulizumabu w kontekście propozycji SMC, które można zastosować w sytuacji zaistnienia wysokich współczynników opłacalności i zgodził się, że skoro rawulizumab spełnia kryterium leku sierocego, SMC może zaakceptować większą niepewność ekonomiczną. Po rozważeniu wszystkich dostępnych dowodów i wyników procesu PACE (Patient and Clinical Engagement), Komitet przyjął rawulizumab do ograniczonego stosowania w ramach NHS Scotland.</p> <p>Rekomendacja obowiązuje pod warunkiem zachowania efektywności kosztowej na poziomie niezmiennym lub zapewnienia niższych kosztów w porównaniu do danych, na podstawie których wydano decyzję.</p>
<p>AWMSG 2020 (Walia)</p>	<p>Produkt leczniczy wykluczony z oceny z powodu wydanej rekomendacji NICE (informacja na stronie datowana na 12.08.2020 r.)</p>
<p>NCPE 2022 (Irlandia)</p>	<p>Rekomendacja negatywna</p> <p>NCPE nie rekomenduje refundacji rawulizumabu do czasu poprawy efektywności kosztowej terapii w porównaniu z komparatorem. Należy wziąć pod uwagę spodziewaną w bliskim okresie czasu rejestrację produktów biopodobnych do ekulizumabu.</p>

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
<p>G-Ba 2021 (Niemcy)</p>	<p>Rekomendacja negatywna</p> <p>W przypadku rawulizumabu do leczenia pacjentów o masie ciała 10 kg lub większej z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym (aHUS), którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami dopełniacza lub którzy otrzymywali ekulizumab przez co najmniej 3 miesiące i którzy wykazali odpowiedź na ekulizumab, analizowano zakres i prawdopodobieństwo dodatkowej korzyści.</p> <p>Nie można było zidentyfikować bezpośrednich badań porównawczych rawulizumab z ekulizumabem. W dokumentacji przedstawiono porównania pośrednie, oddzielnie dla populacji pacjentów pediatrycznych i dorosłych, uwzględniając wyniki dla poszczególnych ramion z różnych badań w celu wykazania zakładanej dodatkowej korzyści klinicznej.</p> <p>Nie dostarczono żadnych danych porównawczych dla subpopulacji pacjentów, którzy otrzymywali ekulizumab przez co najmniej 3 miesiące, i u których można wykazać, że odpowiedzieli klinicznie na ekulizumab. Wszystkie przedstawione porównania podlegają ograniczeniom związanym z oceną, szczególnie ze względu na ograniczoną porównywalność badań i brak randomizacji.</p> <p>Dodatkowa korzyść rawulizumabu w porównaniu z ekulizumabem <u>nie została udowodniona</u>.</p>
<p>ZIN 2021 (Holandia)</p>	<p>Rekomendacja negatywna</p> <p>Zdaniem Narodowego Instytutu Opieki Zdrowotnej (Het Zorginstituut Nederland) rawulizumab we wskazaniu: atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy nie spełnia prawnych kryteriów, aby zostać uznanym za praktykę kliniczną. Nie ma wystarczających dowodów naukowych na efektywność kliniczną leku w ocenianym wskazaniu. Rawulizumab nie kwalifikuje się do refundacji w ramach podstawowego ubezpieczenia opieki zdrowotnej w leczeniu pacjentów z aHUS.</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 60. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA, Ultomiris 3 ml

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

Tabela 61. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA, Ultomiris 11 ml

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

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 13.09.2022 r., znak PLR.4500.1245.2022.13.RBO i PLR.4500.1246.2022.13.RBO (data wpływu do AOTMiT 32.09.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 poz. 523) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych: Ultomiris (rawulizumab) konc. do sporządzania r-ru do inf., 100 mg/ml, 1 fiol. 11 ml, GTIN: 05391527740162, Ultomiris (rawulizumab) konc. do sporządzania r-ru do inf., 100 mg/ml, 1 fiol. 3 ml, GTIN: 05391527740179, w ramach programu lekowego B.95. „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) ICD-10 D59.3”.

Problem zdrowotny

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

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

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

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

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

Łącznie zidentyfikowano 911 pacjentów spełniających kryteria włączeni do analizy na podstawie rozpoznania. Dynamika przyrostu populacji rozpoznawanej w danym roku sprawozdawczym pozostawała na trendzie wzrostowym przez wszystkie lata obserwacji. W ostatnim w pełni sprawozdanym roku odnotowano wzrost populacji o 18% w porównaniu do roku poprzedniego. Największy wzrost miał miejsce dla porównania lat 2018 do 2017, wówczas odnotowano wzrost populacji o niemal jedną trzecią (27%). Średnia miesięczna liczba pacjentów również rokrocznie wykazuje wzrost, w roku 2014 było to niespełna 25 pacjentów z aHUS diagnozowanych w średnim miesiącu sprawozdawczym, z kolei w roku 2021 była to już wartość 103 pacjentów.

Zgodnie z kryteriami selekcji określonych jako Metoda III zidentyfikowano 336 pacjentów, spełniających wymagania włączenia do analizy. Uwagę zwraca fakt znacznej penetracji udziałów wśród wybranych technologii. W pierwszym roku funkcjonowania programu lekowego ekulizumab był zastosowany u 34% pacjentów spełniających kryteria dla roku sprawozdawczego. W roku 2021 odsetek ten wzrósł do 85%. Powyższe można interpretować jako wysycenie rynku, przez co mało prawdopodobne jest znaczne poszerzenie populacji pacjentów leczonych w ramach programu z ekulizumabem i rawulizumabem w aHUS.

Alternatywne technologie medyczne

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

Na podstawie wytycznych klinicznych, opinii ekspertów, do których zwróciła się Agencja oraz danych NFZ uzyskanych w toku postępowania, Analitycy zauważają, iż leczenie polegające na wymianie osocza (plazmafereza) i substytucji osoczem świeżo mrożonym wchodzi w skład aktualnej praktyki klinicznej i może być opcją terapeutyczną szczególnie u pacjentów wcześniej nieleczonych ekulizumabem.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Badanie ALXN1210-aHUS-311 RAW (Rondeau 2020, Barbour 2021)

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

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

Czynność nerek (eGFR) znacznie poprawiła się w stosunku do wartości wyjściowej, z medianą wzrostu 29,0 ml/min na 1,73 m². Dializy przerwano u 17 pacjentów (58,6%), którzy byli dializowani na początku z medianą czasu trwania dializ wynoszącą 30 dni. Spośród 27 pacjentów, którzy nie byli na dializowani na początku badania, u 21 (77,8%) nie zaszła konieczność rozpoczęcia dializ w momencie oceny końcowej w 183. dniu badania. W wyniku zaobserwowanej poprawy eGFR u 32 (68,1%) z 47 pacjentów, dla których były dostępne dane, kategoria eGFR również uległa poprawie. Pogorszenie w obrębie kategorii eGFR względem początku badania wystąpiło u 2 pacjentów z 7 pacjentów będących na początku badania w kategorii 4.

Badanie ALXN1210-aHUS-312 RAW (Ariceta 2021, Tanaka 2020)

Pacjenci nieleczeni wcześniej EKU

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

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

Pacjenci leczeni wcześniej EKU

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

Szacowany eGFR pozostał stabilny przez cały okres badania. Mediana wartości eGFR w momencie rozpoczęcia badania wynosiła 99,8 ml/min/1,72 m² (zakres: 54,0; 136,5), w 26. tyg. 93,5 ml/min/1,73 m² (zakres: 40,0; 139,0), natomiast po 50 tyg. o 104 ml/min/1,73 m². U żadnego z pacjentów leczonych uprzednio ekulizumabem nie stosowano dializ w momencie włączenia do badania. Podczas trwania badania nie wystąpiła konieczność rozpoczęcia leczenia dializami u żadnego z pacjentów. W momencie rozpoczęcia leczenia rawulizumabem 80% chorych było w stadium 1 PChN, 10% chorych w stadium 2 i 10% chorych w stadium 3a. Po roku trwania badania u żadnego z chorych nie odnotowano zmiany stadium PChN.

Analiza bezpieczeństwa

Badanie ALXN1210-aHUS-311 RAW (Rondeau 2020, Barbour 2021)

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

Badanie ALXN1210-aHUS-312 RAW (Ariceta 2021, Tanaka 2020)

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

Porównanie propensity scoring RAW vs EKU

Poprawę odpowiedzi cTMA obserwowano u zbliżonego odsetka populacji chorych poddanych leczeniu rawulizumabem lub ekulizumabem. Czas do wystąpienia odpowiedzi był dłuższy wśród dorosłych po przeszczepieniu nerki oraz dzieci niepoddanych przeszczepieniu nerki stosujących ekulizumab, porównywalny wśród chorych leczonych każdą z interwencji, wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.

Nie zaobserwowano istotnych różnic między stosowanymi interwencjami w zakresie wartości eGFR pod koniec badania oraz zmiany wartości względem początku badania. Najlepsze wyniki uzyskano w populacji dzieci niepoddanych przeszczepieniu nerki, natomiast najgorsze obserwowano u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Żaden z wyników nie osiągnął istotności statystycznej.

Terapia zarówno rawulizumabem jak i ekulizumabem poskutkowała porównywalnym odsetkiem chorych, u których po zakończeniu leczenia nie było konieczności przeprowadzania dializy. Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami w żadnej z analizowanych subpopulacji.

W przypadku zarówno dorosłych jak i dzieci niepoddanych przeszczepieniu nerki nie zaobserwowano istotnych różnic między leczonymi grupami. U większości pacjentów odnotowano poprawę stadium PChN. W przypadku dorosłych pacjentów poddanych przeszczepieniu nerki zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść ekulizumabu. Należy ostrożnie interpretować przedstawiony wynik ze względu na niską liczebność próby.

Zdarzenia niepożądane zostały zaobserwowane u ponad 90% wszystkich uczestników badań zarówno dla RAW jak i EKU. W przypadku pacjentów stosujących RAW najczęściej występował ból głowy (36%), biegunka (31%), wymioty (26%) i nudności (22%). W przypadku pacjentów stosujących EKU ból głowy odnotowano u 6 – 37%, biegunkę u 6 – 32%, wymioty u 12 – 27%, a nudności u 12% pacjentów. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano ogółem u ok. 50% pacjentów stosujących RAW. Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu wystąpiły u ok. 5 – 6% uczestników otrzymujących RAW i u ok. 2 – 5% uczestników stosujących EKU. W żadnym z badań nie raportowano zakażeń meningokokami.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę było określenie opłacalności stosowania w Polsce rawulizumabu (Ultomiris) w leczeniu chorych z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym. Przedstawiono analizę minimalizacji kosztów porównującą stosowanie rawulizumabu (RAW) i ekulizumabu (EKU) w dożywotnim

horyzoncie czasowym, z perspektywy NFZ (tożsamy ze wspólną). Strukturę modelu przedstawiono na rysunku poniżej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie RAW jest [redacted]. W populacji dzieci różnica kosztów wyniosła [redacted], a w populacji dorosłych [redacted].

Wnioskodawca oszacował ceny zbytu netto leku Ultomiris, przy których koszt inkrementalny wynosi zero. W populacji dzieci cena ta wynosi [redacted]. Urzędowe ceny zbytu wynoszą odpowiednio [redacted]. Z uwagi na brak badań RCT dowodzących wyższości RAW nad EKU, zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR.

Przedstawiono jednokierunkową analizę wrażliwości, w której testowano takie zmiany jak średni wiek pacjentów, czas do dyskontynuacji czy alternatywną wartość kosztu podania leku (łącznie 18 scenariuszy). [redacted]. Analiza wrażliwości prawidłowa.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Do oszacowania wydatków budżetowych wykorzystano liczbę chorych aktualnie stosujących Soliris (na podstawie prognozy), rozdzielone odsetkiem na podgrupę dzieci i dorosłych oraz przypisane im analogiczne koszty, jak dla scenariusza istniejącego. Oszacowane w ten sposób wydatki dla scenariusza istniejącego w 2021 roku wg modelu wynoszą około [redacted] na leczenie 77 pacjentów. Oszacowanie to różni się znacząco od rzeczywiście poniesionych przez NFZ wydatków związanych z finansowaniem programu lekowego, w którym leczenie 77 pacjentów w 2021 roku wyniosło 61 mln zł, co wskazuje na ponad dwukrotne przeszacowanie. Wnioskodawca nie uwzględnił natomiast populacji pacjentów z analizowanym wskazaniem, która w scenariuszu istniejącym nie jest leczona w ramach programu. Zgodnie z oszacowaniem przyjętą przez analityków Metodą III identyfikacji pacjentów, wartość wszystkich świadczeń uwzględniających POZ, AOS, hospitalizacje, program lekowy oraz refundację apteczną dla tych samych pacjentów w 2021 roku wyniosła 62,56 mln zł.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Ultomiris, [redacted].

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Analiza weryfikacyjna wykazała, że przyjęte założenia wymagałyby modyfikacji i/lub głębszego zbadania w oparciu o szczegółowe dane pozyskane w toku prac od NFZ jako badanie rzeczywistej praktyki klinicznej. W parametrach wejściowych zmieniono wiek wejścia pacjentów do modelu w grupie dzieci i dorosłych, rzeczywistą liczbę chorych leczonych lekiem Soliris, odsetki chorych w poszczególnych przedziałach masy ciała, czas do dyskontynuacji leczenia oraz nieuwzględnienia założenia dotyczącego [redacted]. Mając na względzie szeroki zakres modyfikacji zdecydowano na przedstawienie wariantu analizy wrażliwości – związanego z [redacted] jako scenariusz I, zmian pozostałych parametrów jako scenariusz II oraz wszystkich zmian jako scenariusz III. Wykazano, że [redacted].

Modyfikacja danych wejściowych do oszacowań AWB wykazała zarówno dla analizy przeprowadzonej wg Scenariusza II jak i Scenariusza III zmniejszenie prognozowanych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w porównaniu do analiz wnioskodawcy.

Nie przeprowadzono wariantu analizy wpływu na budżet, w którym uwzględniono by zmiany, o których mowa była w zleceniu procedowanym w pierwszej połowie roku 2022 w ramach raportu nr OT.4220.2.2022, w którym Minister Zdrowia zlecił ocenę propozycji zmian w opisie programu B.95 polegających m.in. na możliwości wydłużenia czasu między dawkami lub odstawienia ekulizumabu w oparciu o CH50. Wówczas zgodnie z analizą aspektów klinicznych analitycy Agencji wykazali że u około 1/3 pacjentów możliwe jest zwiększenie interwału czasowego dawkowania ekulizumabu, a u kolejnej 1/3 pacjentów możliwe jest zaprzestanie podawania ekulizumabu po kilku miesiącach jego stosowania. Przeprowadzona przez analityków Agencji analiza wykazała, że wprowadzenie wszystkich propozycji zgłoszonych przez Zespół Koordynujący może przyczynić się do

obniżenia wydatków płatnika publicznego o około 31% w każdym z dwóch kolejnych lat funkcjonowania programu lekowego B.95. Pomimo modyfikacji wyceny świadczeń, w żadnej z kategorii nie odnotowano wzrostu wydatków.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperti kliniczni w ramach kryteriów kwalifikacji zwracają uwagę na zmiany edytorskie możliwe do wprowadzenia celem klaryfikacji zapisów. Przy kwalifikacji zaproponowano rozszerzenie pakietu badań diagnostycznych oraz zmianę związaną z definicją możliwej sekwencji leczenia. Przy monitorowaniu skuteczności leczenia eksperci podkreślili, że p-ciała anty H powinny być monitorowane w pierwszych 26 tygodniach co najmniej 1 na 3 miesiące, a następnie można wydłużyć odstęp oznaczenia p-ciał do raz na 6 miesięcy. Eksperti zwrócili również uwagę na rozszerzenie kompetencji Zespołu Koordynującego odnośnie dawkowania, zasad kwalifikacji pacjentów oraz interwałów podawania ekulizumabu i rawulizumabu. Podkreślono także znaczenie dostępności obydwu opcji terapeutycznych. Zaproponowano również wprowadzenie zmian w zakresie czasu leczenia modyfikując treść kilku punktów.

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

Uwagę zwraca również fakt, że wprowadzenie zmian w opisie programu polegających na uwzględnieniu wskazywanych przez ekspertów badań genetycznych było przedmiotem oceny Agencji w ramach opracowania OT.4220.2.2022, gdzie zaproponowano zmodyfikowany pakiet diagnostyczny, związany z kwalifikacją pacjenta (poszerzony pakiet do stosowania w pierwszym roku terapii) oraz pakiet diagnostyki w fazie podtrzymującej, który przyjęto jako diagnostykę w drugim roku terapii i latach kolejnych. Propozycje zasadniczo uwzględniają poszerzenie ustalenia przyczyn aHUS o pakiet badań genetycznych. Zgodnie z treścią opinii Rady Przejrzystości proponowane zmiany uznano w całości za uzasadnione.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację pozytywną, dwie pozytywne z ograniczeniem i trzy negatywne. W rekomendacjach pozytywnych z ograniczeniem zwraca się głównie uwagę na prawdopodobnie porównywalną skuteczność rawulizumabu i ekulizumabu, ale przy rzadszym podawaniu rawulizumabu, co może wpływać pozytywnie na jakość życia pacjentów. W obu dokumentach podkreślono, iż rekomendacja obowiązuje pod warunkiem zachowania ustaleń co do efektywności kosztowej. Rekomendacje negatywne związane są z nieudowodnioną dodatkową korzyścią rawulizumabu w porównaniu z ekulizumabem (rekomendacja z Niemiec i z Holandii) oraz brakiem efektywności kosztowej (Irlandia).

Na stronie kanadyjskiej Agencji CADTH widnieje informacja na temat toczącego się postępowania w sprawie oceny leku Ultomiris w ocenianym wskazaniu. Zakończenie procesu szacowane jest na grudzień br

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Ostatecznie zweryfikowane analizy były zgodne z aktualnymi wytycznymi AOTMiT.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Ariceta 2021** Ariceta G, Dixon BP, Kim SH, Kapur G, Mauch T, Ortiz S, Vallee M, Denker AE, Kang HG, Greenbaum LA; 312 Study Group. The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is effective and safe in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment. *Kidney Int.* 2021 Jul;100(1):225-237. doi: 10.1016/j.kint.2020.10.046. Epub 2020 Dec 8. PMID: 33307104.
- Barbour 2021** Barbour T, Scully M, Ariceta G, Cataland S, Garlo K, Heyne N, Luque Y, Menne J, Miyakawa Y, Yoon SS, Kavanagh D. Long-Term Efficacy and Safety of the Long-Acting Complement C5 Inhibitor Ravulizumab for the Treatment of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Adults. *Kidney Int Rep.* 2021 Mar 24;6(6):1603-1613. doi: 10.1016/j.ekir.2021.03.884. eCollection 2021 Jun. PMID: 34169200
- Fakhouri 2016** Fakhouri F, Hourmant M, Campistol JM, Cataland SR, Espinosa M, Gaber AO, Menne J, Minetti EE, Provôt F, Rondeau E, Ruggenenti P, Weekers LE, Ogawa M, Bedrosian CL, Legendre CM. Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Adult Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Single-Arm, Open-Label Trial. *Am J Kidney Dis.* 2016 Jul;68(1):84-93. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.12.034. Epub 2016 Mar 21. PMID: 27012908.
- Greenbaum 2016** Greenbaum LA, Fila M, Ardissino G, Al-Akash SI, Evans J, Henning P, Lieberman KV, Maringhini S, Pape L, Rees L, van de Kar NC, Vande Walle J, Ogawa M, Bedrosian CL, Licht C. Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int.* 2016 Mar;89(3):701-11. doi: 10.1016/j.kint.2015.11.026. Epub 2016 Jan 28. PMID: 26880462.
- Legendre 2013** Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C, Bingham C, Cohen DJ, Delmas Y, Douglas K, Eitner F, Feldkamp T, Fouque D, Furman RR, Gaber O, Herthelius M, Hourmant M, Karpman D, Lebranchu Y, Mariat C, Menne J, Moulin B, Nürnberger J, Ogawa M, Remuzzi G, Richard T, Sberro-Soussan R, Severino B, Sheerin NS, Trivelli A, Zimmerhackl LB, Goodship T, Loirat C. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2013 Jun 6;368(23):2169-81. doi: 10.1056/NEJMoa1208981. PMID: 23738544.
- Menne 2019** Menne J., Delmas Y., Fakhouri F., i in., Outcomes in patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated with eculizumab in a long-term observational study, *BMC Nephrol* 2019, 20(1):125
- Pugh 2021** Pugh D, O'Sullivan ED, Duthie FA, Masson P, Kavanagh D. Interventions for atypical haemolytic uraemic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Mar 23;3(3):CD012862. doi: 10.1002/14651858.CD012862.pub2. PMID: 33783815
- Rondeau 2020** Rondeau E, Scully M, Ariceta G, Barbour T, Cataland S, Heyne N, Miyakawa Y, Ortiz S, Swenson E, Vallee M, Yoon SS, Kavanagh D, Haller H; 311 Study Group. The long-acting C5 inhibitor, Ravulizumab, is effective and safe in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment. *Kidney Int.* 2020 Jun;97(6):1287-1296. doi: 10.1016/j.kint.2020.01.035. Epub 2020 Mar 6. Erratum in: *Kidney Int.* 2020 Dec;98(6):1621. Erratum in: *Kidney Int.* 2021 May;99(5):1244. PMID: 32299680.
- Rondeau E, Scully M, Ariceta G, Barbour T, Cataland S, Heyne N, Miyakawa Y, Ortiz S, Swenson E, Vallee M, Yoon SS, Kavanagh D, Haller H; 311 Study Group. Erratum to "Rondeau E, Scully M, Ariceta G, Barbour T, Cataland S, Heyne N, Miyakawa Y, Ortiz S, Swenson E, Vallee M, Yoon S-S, Kavanagh D, Haller H; on behalf of the 311 Study Group. The long-acting C5 inhibitor, Ravulizumab, is effective and safe in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment" *Kidney Int.* 2020;97:1287-1296. *Kidney Int.* 2020 Dec;98(6):1621. doi: 10.1016/j.kint.2020.11.001. Erratum for: *Kidney Int.* 2020 Jun;97(6):1287-1296. PMID: 33276869.
- Rondeau E, Scully M, Ariceta G, Barbour T, Cataland S, Heyne N, Miyakawa Y, Ortiz S, Swenson E, Vallee M, Yoon SS, Kavanagh D, Haller H; 311 Study Group. Corrigendum to "Rondeau E, Scully M, Ariceta G, Barbour T, Cataland S, Heyne N, Miyakawa Y, Ortiz S, Swenson E, Vallee M, Yoon S-S, Kavanagh D and Haller H; on behalf of the 311 Study Group. The long-acting C5 inhibitor, Ravulizumab, is effective and safe in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment." *Kidney Int.* 2020;97:1287-1296. *Kidney Int.* 2021 May;99(5):1244. doi: 10.1016/j.kint.2021.03.008. Erratum for: *Kidney Int.* 2020 Jun;97(6):1287-1296. PMID: 33892867.

- Tanaka K, Adams B, Aris AM, Fujita N, Ogawa M, Ortiz S, Vallee M, Greenbaum LA. The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is efficacious and safe in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome previously treated with eculizumab. *Pediatr Nephrol.* 2021 Apr;36(4):889-898.
doi: 10.1007/s00467-020-04774-2. Epub 2020 Oct 13.
- Tanaka 2020**
Erratum in: *Pediatr Nephrol.* 2020 Dec 9; PMID: 33048203; PMCID: PMC7910247.
Tanaka K, Adams B, Aris AM, Fujita N, Ogawa M, Ortiz S, Vallee M, Greenbaum LA. Correction to: The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is efficacious and safe in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome previously treated with eculizumab. *Pediatr Nephrol.* 2021 Apr;36(4):1033.
doi: 10.1007/s00467-020-04874-z.
Erratum for: *Pediatr Nephrol.* 2021 Apr;36(4):889-898. PMID: 33296010.
- Tomazos 2021**
Tomazos I, Hatswell AJ, Cataland S, Chen P, Freemantle N, Lommele A, Deighton K, Knowles E, Sheerin NS, Rondeau E. Comparative efficacy of ravulizumab and eculizumab in the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome: An indirect comparison using clinical trial data. *Clin Nephrol.* 2022 May;97(5):261-272.
doi: 10.5414/CN110516. PMID: 34931610

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AWMSG 2020**
Informacja o odstępieniu od oceny dostępna wyłącznie na stronie internetowej:
<https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/ravulizumab-ultomiris/>
- CADTH 2022**
Informacja dostępna jedynie na stronie internetowej:
<https://www.cadth.ca/ravulizumab-1>
- CHA 2020**
Lee H, Kang E, Kang HG. Consensus regarding diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome. *Korean J Intern Med* 2020;35(1):25-40.
<https://www.kjim.org/upload/kjim-2019-388.pdf>
- ESID 2020**
Brodzki N, Frazer-Abel A, Grumach AS, Kirschfink M, Litzman J, Perez E, Seppänen MRJ, Sullivan KE, Jolles S. European Society for Immunodeficiencies (ESID) and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management. *J Clin Immunol.* 2020 May;40(4):576-591.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7253377/pdf/10875_2020_Article_754.pdf
- G-Ba 2021**
Gemeinsamen Bundesausschusses. Ravulizumab (New Therapeutic Indication: Atypical Haemolytic Uremic Syndrome (aHUS)). 21 January 2021.
https://www.g-ba.de/downloads/91-1455-575/2021-01-21_Resolution_Ravulizumab_D-557_EN.pdf
- GRPTN 2019**
Grupa Robocza Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego, Nowicki M, Dębska-Ślizień A, Durlik M, i in. Postępowanie w atypowym zespole hemolityczno-mocznicowym – stanowisko Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego. *NEFROL. DIAL. POL.* 2019, 23, s. 55-68.
https://ptnfd.org/site/resource/1012_zalecenia-ahus-ndp-final-5.2019.pdf
- HAS 2021**
Haute Autorité de Santé. Transparency Committee Summary. 16 June 2021. Ravulizumab, Ultomiris 300 mg concentrate for solution for infusion. New indication. CT19144.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/ultomiris_160621_summary_ct19144.pdf
- KDIGO 2017**
Goodship T.H.J., Cook H.T., Fakhouri F., i in., Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference, *Kidney International* 2017, 91, s. 539–551.
[https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(16\)30604-4/pdf](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(16)30604-4/pdf)
- NCPE 2022**
Informacja dostępna jedynie na stronie internetowej:
<https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/ravulizumab-ultomiris/>
- NICE 2021**
National Institute for health and care excellence (NICE), Final appraisal document: Ravulizumab for treating atypical haemolytic uraemic syndrome (ta710),
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta710/resources/ravulizumab-for-treating-atypical-haemolytic-uraemic-syndrome-pdf-82611126854341>,
- SMC 2021**
Scottish Medicines Consortium (SMC), ravulizumab 300mg/3mL and 1100 mg/11mL concentrate for solution for infusion (Ultomiris®), SMC2330.
<https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5942/ravulizumab-ultomiris-ahus-final-april-2021docx-for-website.pdf>,
- ZIN 2021**
Zorginstituut Nederland (National Health Care Institute). Package advice ravulizumab (Ultomiris®) for the treatment of PNH and aHUS. 15.12.2021.
<https://english.zorginstituutnederland.nl/publications/reports/2021/12/15/package-advice-ravulizumab-ultomiris>,

Pozostałe publikacje

ChPL Ultomiris	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ultomiris https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_pl.pdf
EMA EPAR-Variation Ultomiris 2020	https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ultomiris-h-c-004954-ii-0002-epar-assessment-report-variation_en.pdf
Menne 2019	Menne J., Delmas Y., Fakhouri F., I in., Outcomes in patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated with eculizumab in a long-term observational study, BMC Nephrol 2019, 20(1):125
Schaefer 2018	Schaefer F, Ardissino G, Ariceta G, i in. Clinical and genetic predictors of atypical hemolytic uremic syndrome phenotype and outcome. Kidney International 2018, 94, s.408–418. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29907460/
Szczekliak 2018	Zawilska K, Windyga J, Undas Anetta. Zaburzenia Hemostazy. W: red. Nauk. Gajewski P, Interna Szczekliak 2018, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018, s. 1882-1883.
Szczepańska 2016	Szczepańska M, Adamczyk P, Trembecka-Dubiel E. Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy u 4-letniej dziewczynki — opis przypadku. Forum Nefrologiczne 2016, tom 9, nr 4, s. 246–251 https://journals.viamedica.pl/forum_nefrologiczne/article/view/50096
Wang 2020	Wang Y, Johnston K, Popoff E i in. A US cost-minimization model comparing ravulizumab versus eculizumab for the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome, J Med Econ. 2020 Dec;23(12):1503-1515
Yan 2020	Yan K, Desai K, Gullapalli L, i in. Epidemiology of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Systematic Literature Review. Clinical Epidemiology 2020, 12, s. 295–305. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7075343/
Zawilska 2020	Zawilska K. Zespół hemolityczno-mocznicowy (HUS) i atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (aHUS). Medycyna Praktyczna dla lekarzy. https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.19.3.2.
Żurowska 2016	Żurowska AM. Współczesny algorytm diagnostyczny mikroangiopatii zakrzepowych (zespołu hemolityczno-mocznicowego oraz zakrzepowej płamicy małopłytkowej). Forum Nefrologiczne 2016, tom 9, nr 4, s. 261–267. https://journals.viamedica.pl/forum_nefrologiczne/article/view/50099
Żurowska 2019	Żurowska A, Szczepańska M, Dębska-Ślizień A, i in. Postępowanie z chorym z podejrzeniem mikroangiopatii zakrzepowej. Stanowisko Zespołu Koordynującego ds. Leczenia Atypowego Zespołu Hemolityczno-Mocznicowego. Forum Nefrologiczne 2019, tom 12, nr 3, s. 187–201. https://journals.viamedica.pl/forum_nefrologiczne/article/view/66274