



## **Rekomendacja nr 102/2022**

**z dnia 10 listopada 2022 r.**

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

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Ultomiris (rawulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. 11 ml, GTIN: 05391527740162;
- Ultomiris (rawulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. 3 ml, GTIN: 05391527740179;

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

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

Ocena dotyczy włączenia rawulizumabu do ww. programu lekowego „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D59.3) rawulizumabem”. Aktualnie pacjenci otrzymują leczenie ekulizumabem w programie lekowym B.95.

Lek otrzymał negatywną rekomendację Prezesa Agencji nr 81/2021 z dnia 2 lipca 2021 r. dotyczącą objęcia refundacją w programie lekowym „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD 10 D59.3) rawulizumabem”.

Analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii, tak jak uprzednio, oparto na wynikach dwóch badań jednoramiennych ALXN1210-aHUS-311 i ALXN1210-aHUS312 oraz przedstawiono porównanie rawulizumabu z ekulizumabem na podstawie badań jednoramiennych za pomocą metody „propensity scoring”.

Porównanie rawulizumabu z ekulizumabem na podstawie badań jednoramiennych za pomocą metody „propensity scoring” nie wykazało różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą stosującą rawulizumab a grupą poddaną terapii ekulizumabem dla 11 analizowanych punktów końcowych. Różnice IS odnotowano dla RAW (poziomie LDH uzyskanym po 26 tygodniach trwania leczenia w populacji pediatrycznej (Stężenie LDH było istotnie niższe wśród dzieci

leczonych RAW), w zmianie wyniku w skali FACIT-F dla domeny „zmęczenie” w podgrupie chorych dorosłych poddanych przeszczepieniu nerki (przewaga RAW), w  $\geq 10$  pkt. poprawie

wyniku EQ-5D VAS na korzyść RAW u dorosłych pacjentów poddanych przeszczepieniu nerki.; oraz dla ECU (poprawa stadium PChN (kategorii eGFR) u dorosłych pacjentów poddanych przeszczepieniu nerki (na korzyść ECU)).

Zdarzenia niepożądane zaobserwowano u wszystkich pacjentów włączonych do badań. Na podstawie porównania RAW vs ECU można stwierdzić, iż profil bezpieczeństwa terapii rawulizumabem był zbliżony do terapii ekulizumabem. Zarówno w grupie RAW, jak i ECU, u pacjentów najczęściej obserwowano ból głowy, biegunkę, wymioty i nudności.

W badaniach oceniających efektywność kliniczną rawulizumabu ryzyko błędu systematycznego oceniono na wysokie w 4 z 7 domen (procedura randomizacji, utajenie randomizacji, zaślepienie pacjentów i personelu medycznego, zaślepienie oceny wyników). Ponadto, należy mieć na uwadze, iż podstawowym czynnikiem wpływającym na niepewność oszacowań jest brak randomizowanych badań klinicznych względem komparatora, którego skuteczność potwierdzono.

W odniesieniu do analizowanego wskazania, w rekomendacjach oraz opiniach ekspertów klinicznych wskazywano na zastosowanie ekulizumabu, rawulizumabu, ale także procedury wymiany osocza (plazmafereza) oraz podawania świeżo mrożonego osocza. Interwencje te nie zostały uwzględnione jako komparatory.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej Wnioskodawcy stosowanie rawulizumabu w miejsce ekulizumabu jest [redacted] W populacji pediatrycznej różnica kosztów wyniosła [redacted] a w populacji [redacted]

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego z perspektywy NFZ wykazała, że objęcie refundacją wnioskowanego produktu leczniczego w analizowanym wskazaniu wiązałyby się ze [redacted] płatnika publicznego o [redacted] w 1. roku refundacji i o [redacted] w 2. roku refundacji. Natomiast koszt rawulizumabu wyniosłby ok. [redacted] w 1. roku refundacji [redacted] w 2. roku refundacji.

Na niepewność ww. oszacowań wpływa fakt, że nie oszacowano liczby pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami układu dopełniacza oraz nie uwzględniono pacjentów pediatrycznych o masie ciała 5-10 kg, u których można zastosować wyłącznie ekulizumab.

W 3 z 6 rekomendacjach Agencji HTA, negatywnie zaopiniowano refundację leku Ultomiris. Było to związane z nieudowodnioną dodatkową korzyścią rawulizumabu w porównaniu z ekulizumabem (G-Ba 2021; ZIN 2021), a także z uwagą na brak efektywności kosztowej (NCPE 2022).

Biorąc pod uwagę ograniczenia oceny klinicznej, ekonomicznej i finansowej oraz związane z nimi wątpliwości, objęcie refundacją ocenianej technologii na proponowanych warunkach uznaje się za niezasadne. Pozytywne rozstrzygnięcie Agencji mogłoby być rozważane wyłącznie w przypadku zaproponowania znacząco innych warunków refundacyjnych (kwalifikacja do istniejącej grupy limitowej dla ekulizumabu) i finansowych [redacted]

## Przedmiot wniosku

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

- Ultomiris (rawulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. 11 ml, GTIN: 05391527740162, proponowana cena zbytu netto: [REDAKTOWANE]
- Ultomiris (rawulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. 3 ml, GTIN: 05391527740179, proponowana cena zbytu netto: [REDAKTOWANE]

w programie lekowym B.95. „leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) ICD 10 D59.3”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek ma być stosowany w programie lekowym, w nowej grupie limitowej. Wnioskodawca [REDAKTOWANE]

## 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.

aHUS jest rzadkim, postępującym i zagrażającym życiu schorzeniem charakteryzującym się niedokrwistością hemolityczną, małopłytkowością, ostrym uszkodzeniem nerek i powikłaniami takimi jak infekcje, cytopenie, niewydolność nerek, występowania zakrzepicy i krwotoku w narządach. Około 20-48% pacjentów ma objawy przedmiotowe i podmiotowe uszkodzenia narządów pozanerkowych, obejmujące ośrodkowy układ nerwowy (senność, drgawki, encefalopatia, ślepotą korową), układ sercowo-naczyniowy (kardiomiopatia, zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca), płuca (krwotok płucny), przewód pokarmowy (zapalenie trzustki, krwawienie z jelit) i układ kostny (rabdomioliza). W wielu przypadkach dysfunkcje wielonarządowe wiążą się ze złym rokowaniem i pacjenci wymagają intensywnej opieki.

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

Choroba manifestuje się w różnym wieku, ale głównie dotyczy dzieci. Zapadalność aHUS szacuje się na poziomie 0,02/100 000 osób rocznie.

Według danych NFZ od 2018 roku do końca 2021 roku włączono do programu lekowego 89 pacjentów, z czego 62 (69,66%) stanowiły osoby przed ukończeniem 18-go roku życia.

## Alternatywna technologia medyczna

Odnalezione wytyczne kliniczne w ocenianym wskazaniu rekomendują stosowanie ekulizumabu.

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

Z przyjętego w Polsce schematu leczenia atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) wynika, iż w ramach funkcjonującego programu lekowego terapia odbywa się z zastosowaniem ekulizumabu, a poza programem lekowym – z wykorzystaniem hemodializy, plazmaferezy oraz przetaczania osocza świeżo mrożonego (najczęściej rozliczane przez NFZ świadczenia u pacjentów).

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów

medycznych na 1 listopada 2022 r. (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 (ekulizumab).

Wnioskodawca jako komparator w ocenianym wskazaniu przyjął substancję czynną ekulizumab.

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

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Rawulizumab jest przeciwciałem monoklonalnym IgG2/4K, które w sposób swoisty wiąże się z białkiem C5 dopełniacza, hamując w ten sposób jego rozkład na składniki C5a (prozapalna anafilatoksyna) i C5b (podjednostka inicjująca powstanie końcowego kompleksu dopełniacza C5b-9) i zapobiegając wytwarzaniu C5b-9.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Ultomiris jest zarejestrowany do stosowania:

- w leczeniu pacjentów o masie ciała co najmniej 10 kg z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym (ang. *atypical haemolytic uremic syndrome*, aHUS), którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami układu dopełniacza lub u których stosowano ekulizumab przez co najmniej 3 miesiące i wykazano odpowiedź na ekulizumab;
- w leczeniu dorosłych pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią (ang. *paroxysmal nocturnal haemoglobinuria*, PNH):
  - u pacjentów z hemolizą i jednym lub kilkoma objawami klinicznymi, wskazującymi na dużą aktywność choroby;
  - u pacjentów, którzy są klinicznie stabilni po otrzymaniu leczenia ekulizumabem przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

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

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

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

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo rawulizumabu (RAW):

- ALXN1210-aHUS-311 (RAW) (Rondeau 2020, Barbour 2021) – jednoramienne, wieloośrodkowe, prospektywne badanie III fazy pacjentów powyżej 18 roku życia z aHUS nieleczonych inhibitorami układu dopełniacza. Badanie jest badaniem w toku. Liczba pacjentów: 58. Okres obserwacji: etap główny - 26 tygodni, etap follow-up - do 4,5 roku lub wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej w danym państwie
- ALXN1210-aHUS-312 (RAW) (Ariceta 2020, Tanaka 2020) - jednoramienne, wieloośrodkowe, badanie III fazy pacjentów poniżej 18 roku życia nieleczonych inhibitorami układu dopełniacza oraz leczonych inhibitorami układu dopełniacza. Badanie jest badaniem w toku. Liczba

pacjentów: 31 (nieleczeni EKU: 21; leczeni EKU: 10). Okres obserwacji: etap główny – 26 tygodni; etap przedłużony do 4,5 roku.

Przedstawiono porównanie pośrednie RAW vs EKU metodą propensity scoring uwzględniając ww. badania dla RAW oraz dane z publikacji Legendre 2013, Fakhouri 2016 i Greenbaum 2016, w których przedstawiono dane dotyczące skuteczności ekulizumabu (EKU).

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

### *Skuteczność kliniczna*

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

##### Pacjenci nieleczeni wcześniej ekulizumabem

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

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

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

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

W odniesieniu do przeprowadzania dializ:

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

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

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

Mediana wzrostu jakości życia w 183 dniu wyniosła 20,0 punktów (zakres od -16 do +48 pkt.). Największy wzrost jakości życia był zauważalny w początkowym okresie badania. Wynik uległ stabilizacji około dnia 71. i utrzymał się do końca fazy głównej badania.

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

##### Pacjenci nieleczeni wcześniej ekulizumabem

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

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

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

W odniesieniu do przeprowadzania dializ:

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

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

#### Pacjenci leczeni wcześniej ekulizumabem

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

Szacowany eGFR pozostał stabilny w okresie badania. Mediana wartości eGFR wynosiła:

- w momencie rozpoczęcia badania  $99,8 \text{ ml/min/1,72 m}^2$  (zakres: 54,0; 136,5),
- w 26. tyg.  $93,5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  (zakres: 40,0; 139,0),
- po 50 tyg.  $104 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  (zakres: 51,0; 135,0).

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

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

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

Wnioskodawca przeprowadził analizę w następujących grupach pacjentów:

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

Statystycznie istotne różnice zaobserwowano:

- w poziomie LDH uzyskanym po 26 tygodniach trwania leczenia w populacji pediatrycznej (Stężenie LDH było istotnie niższe wśród dzieci leczonych RAW);
- w poprawie stadium PChN (kategorii eGFR) u dorosłych pacjentów poddanych przeszczepieniu nerki (na korzyść EKU) (należy mieć na uwadze niską liczebność próby);
- w zmianie wyniku w skali FACIT-F dla domeny „zmęczenie” w podgrupie chorych dorosłych poddanych przeszczepieniu nerki (przewaga RAW) (należy mieć na uwadze niską liczebność próby);

- w  $\geq 10$  pkt. poprawie wyniku EQ-5D VAS na korzyść RAW u dorosłych pacjentów poddanych przeszczepieniu nerki.

U większości pacjentów odnotowano poprawę stadium PChN.

Nie uzyskano istotnie statystycznych różnic pomiędzy RAW a EKU w żadnej z analizowanych subpopulacji dla:

- poprawy w odpowiedzi cTMA;
- czasu do wystąpienia cTMA ;
- konieczności przeprowadzania dializy po trwającej 26 tygodni terapii;
- poziomowi kreatyniny;
- normalizacji liczby płytek krwi;
- normalizacji stężenia LDH;
- normalizacji hematologicznej;
- zmiany eGFR względem wartości początkowej u pacjentów dializowanych oraz niedializowanych;
- wartości ciśnienia skurczowego krwi;
- zmiany wyniku w skali FACIT-F  $\geq 3$  pkt. względem wartości początkowej;
- wyniku w skali EQ-5D VAS (ocena bezpośrednia wizualną skalą analogową w kwestionariuszu jakości życia EKU-5D) oraz EQ-5D TTO (ocena metodą handlowania czasu w kwestionariuszu jakości życia EKU-5D).

### *Bezpieczeństwo*

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

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

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

Zmarło 4 uczestników badania:

- jeden wyłączony po otrzymaniu pierwszej dawki RAW ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia;
- pozostałe 3 zgony zostały uznane za niezwiązane z leczeniem (2 pacjentów zmarło z powodu wstrząsu septycznego, 1 z powodu krwawienia śródczaszkowego).

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

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

Zdarzenia niepożądane występowały u wszystkich pacjentów włączonych do badania.

Najczęściej obserwowano:

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

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

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

Zdarzenia niepożądane zaobserwowano u ponad 90% wszystkich uczestników badań. U pacjentów najczęściej występowały:

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

Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano:

- u ok. 50% pacjentów stosujących RAW;
- od 44% pacjentów stosujących EKU (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;
- 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.

#### *Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie*

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

Na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii lekiem Ultromiris. Dotychczas działania niepożądane zostały zgłoszone u 1 681 pacjentów. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały m.in.: zmęczenie, złe samopoczucie, ból, obniżona hemoglobina, podwyższony poziom LDH, bóle głowy, nudności, bóle pleców.

#### *Ograniczenia*

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- brak jest badań odnoszących się do bezpośredniego porównania z wskazanym komparatorem (porównanie analizowanej interwencji ze schematem leczenia zawierającym ekulizumab);
- nie przedstawiono badań porównujących skuteczność stosowania rawulizumabu w porównaniu do procedury wymiany osocza (plazmafereza) i podawania świeżo mrożonego osocza. Jest to interwencja wskazana przez ekspertów klinicznych oraz wykonywana u większości pacjentów z zespołem hemolityczno-mocznicowym;
- wnioskodawca porównał wyniki uzyskane w badaniach jednoramiennych dla RAW z wynikami uzyskanymi w badaniach jednoramiennych dla EKU we wnioskowanym wskazaniu przy wykorzystaniu metody „propensity scoring”. Wiąże się ona z licznymi ograniczeniami (można oszacować tylko obserwowane cechy, a w przypadku istnienia nieobserwowanych cech może dojść do zaburzenia wyniku; niska liczebność grup wpływa na niepewność w określeniu różnic



między terapiami; badania odbywały się w różnych lokalizacjach, przez co mogą pojawić się różnice w systemach opieki zdrowotnej; analizowane badania były przeprowadzane w znacznym odstępie czasowym);

- badania włączone do analizy klinicznej są badaniami z niższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych, charakteryzują się więc niską jakością (badania jednoramienne). Nie zastosowano w nich zaślepienia (badania otwarte) oraz liczba włączonych pacjentów jest niewielka;
- badania nadal trwają, dlatego też przedstawione wyniki nie są wynikami ostatecznymi;
- brak jest badań dla pacjentów powyżej 18 r.ż., którzy byli leczeni wcześniej inhibitorami układu dopełniacza, dlatego też wnioskowanie dla tej grupy na podstawie przedstawionych badań obarczone jest niepewnością;
- średni wiek pacjentów włączonych do badań nie odpowiada charakterystyce populacji pacjentów w Polsce;
- zgodnie z kryteriami wyłączenia w badaniach aHUS-311 i aHUS-312 pacjenci nie mogli być poddawani przewlekłej dializie ze względu na krańcową niewydolność nerek, jednak zgodnie z charakterystyką populacji włączonej do badań większość pacjentów znajdowała się w 4. lub 5. kategorii eGFR. Powyższe wskazuje więc na prawdopodobną konieczność stosowania dializ u tych pacjentów;
- brak jest długoterminowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**



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

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

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

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 175 926 PLN/QALY (3 x 58 642 PLN).

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

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

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

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

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

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

#### Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty modelu ekonomicznego:

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

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463, z późn. zm.).**

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

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

Ceny zbytu netto leku Ultomiris, przy których koszt inkrementalny wynosi zero wynosi:

- w populacji pediatrycznej: [redacted] dla opakowania 1 100 mg;
- w populacji dorosłych: [redacted] dla opakowania 1 100 mg.

Urzędowe ceny zbytu wynoszą:

- w populacji pediatrycznej: [redacted] dla opakowania 1 100 mg;
- w populacji dorosłych: [redacted] dla opakowania 1 100 mg.

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

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

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

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

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

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

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego leku przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w dwuletnim horyzoncie czasowym. Koszty przyjęto analogicznie jak w analizie ekonomicznej.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na [redacted] pacjentów w I. oraz [redacted] pacjentów w II. roku analizy w scenariuszu nowym.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Ultomiris spowoduje:

- [redacted] kosztów o:
  - [redacted] – w I roku refundacji;
  - [redacted] zł) – w II roku refundacji;
- [redacted] kosztów o:

□ [redacted] ) w I roku refundacji;

□ [redacted] w II roku refundacji.

Inkrementalne wydatki związane wyłącznie z kosztem rawulizumabu wyniosą:

- [redacted]

□ [redacted] w I roku refundacji;

□ [redacted] w II roku

refundacji;

- [redacted]

□ [redacted] w I roku refundacji;

□ [redacted] w II roku

refundacji.

Zgodnie z analizą wrażliwości wnioskowanie zmienia się w przypadku przyjęcia alternatywnego założenia dla [redacted]

#### Obliczenia własne Agencji

Analiza weryfikacyjna Agencji wykazała, iż przyjęte założenia wymagałyby modyfikacji lub głębszego zbadania w oparciu o szczegółowe dane pozyskane w od NFZ (badanie rzeczywistej praktyki klinicznej).

#### Ograniczenia

Głównymi ograniczeniami analizy są:

- populacja docelowa została oszacowana przez wnioskodawcę na podstawie liczby pacjentów leczonych w ramach obecnie funkcjonującego programu lekowego dotyczącego 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 ciągu ostatnich 8 lat zostało 336 pacjentów, w związku z czym wielkość populacji docelowej została niedoszacowana;
- w analizie wpływu na budżet nie uwzględniono populacji dzieci o masie ciała z przedziału 5-10 kg, u których stosuje się ekulizumab. Ze względu na wskazanie leku Ultomiris w leczeniu pacjentów z masą ciała  $\geq 10$  kg, wspomniani pacjenci pediatryczni nie kwalifikują się do leczenia rawulizumabem i w dalszym ciągu będą poddani terapii ekulizumabem. Liczebność tej populacji zwiększa się i obecnie stanowi 8% dzieci leczonych w programie dla ekulizumabu oraz 6% całkowitej populacji włączonej do programu;
- nie oszacowano populacji pacjentów stanowiących część wnioskowanego wskazania (pacjenci wcześniej nieleczeni inhibitorami układu dopełniacza) oraz nie przedstawiono uzasadnienia dla tego postępowania;
- nie przedstawiono właściwego uzasadnienia dla założeń dotyczących zmian w analizowanym rynku leków. Wnioskodawca wskazał na podobną skuteczność kliniczną rawulizumabu do ekulizumabu oraz poprawę komfortu pacjentów związaną z rzadszym odbywaniem wizyt, nie wyczerpuje to jednak listy czynników uzasadniających zmiany w udziałach poszczególnych leków;
- nie uwzględniono dodatkowych komparatorów (plazmafereza oraz wlewy świeżo mrożonego osocza);

- nie przedstawiono właściwego uzasadnienia dla założeń dotyczących [REDAKTOWANE].
- 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 opinią Prezesa AOTMiT proponowane przez Zespół Koordynacyjny zmiany w programie B.95 uznano w całości za uzasadnione. Model nie umożliwił na przetestowanie wariantu prawdopodobnego, w którym oceniane zmiany weszłyby w życie znacznie zmniejszając koszty leczenia ekulizumabem.

#### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDAKTOWANE]

#### Uwagi do programu lekowego

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

– kryteriów kwalifikacji - propozycja zmiany zapisów:

[REDAKTOWANE]

– badań przy kwalifikacji do leczenia:

- zaproponowano [REDAKTOWANE]
- wskazano, iż w odniesieniu do treści „ [REDAKTOWANE]

przedstawione kryterium determinuje zmiany w udziałach obu terapii w programie lekowym; – monitorowania skuteczności leczenia:

- zaproponowano weryfikację skuteczności leczenia przez Zespół Koordynacyjny co 6 miesięcy.
- wskazano na konieczność monitorowania przeciwciał anty H co najmniej 1 raz na 3 miesiące w pierwszych 26 tygodniach leczenia. Jeden z ekspertów wskazał na możliwość wydłużenia odstępu oznaczenia przeciwciał do raz na 6 miesięcy (24 tyg.) od 52 tygodnia leczenia;
- zaproponowano uzupełnienie o zapis: „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” – czasu leczenia w programie:
- zaproponowano uzupełnienie punktu dotyczącego określenia czasu leczenia w programie o zapis „Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia co 6 miesięcy odbywa się w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii.”.

Ponadto sugeruje się rozważenie uwag Agencji:

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

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

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

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

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

Odnaleziono następujące rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania:

- Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO 2017);
- Grupa Robocza Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego (GRPTN 2019);
- European Society for Immunodeficiencies (ESID 2020);
- Konsensus ekspertów z Południowej Korei (CHA 2020).

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 CHA 2020 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.

### **Rekomendacje refundacyjne**


Podczas wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono rekomendacje:

- Haute Autorité de Santé - HAS 2021 (pozytywna);
- The National Institute for Health and Care Excellence - NICE 2021 (pozytywna z ograniczeniem);
- Scottish Medicines Consortium – SMC 2021 (pozytywna z ograniczeniem);
- National Centre for Pharmacoeconomics – NCPE 2022 (negatywna);
- Der Gemeinsame Bundesausschuss - G-BA 2021 (negatywna);
- Zorginstituut Nederland - ZIN 2021 (negatywna);
- The All Wales Medical Strategy Group - AWMSG 2020 (odstąpiono od oceny).

Pozytywna rekomendacja HAS została wydana dla refundacji Ultomiris (rawulizumab) w leczeniu pacjentów o masie ciała  $\geq 10$  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.

W rekomendacjach pozytywnych z ograniczeniem zwrócono uwagę na prawdopodobnie porównywalną skuteczność rawulizumabu i ekulizumabu, co przy rzadszym podawaniu rawulizumabu może wpływać pozytywnie na jakość życia pacjentów. W obu dokumentach podkreślono, iż rekomendacja obowiązuje pod warunkiem zachowania ustaleń, co do efektywności kosztowej.

Rekomendacje negatywne związane są z nieudowodnioną dodatkową korzyścią rawulizumabu w porównaniu z ekulizumabem (G-Ba 2021; ZIN 2021), a także z uwagi na brak efektywności kosztowej (NCPE 2022).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, produkt leczniczy Ultomiris jest finansowany w  krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 13.09.2022 r. Ministra Zdrowia (znak pism: PLR.4500.1245.2022.13.RBO; PLR.4500.1246.2022.13.RBO) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny 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 we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego i uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego: „Leczenie atypowego zespołu hemolitycznomocznicowego (aHUS) ICD-10 D59.3 rawulizumabem”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 99/2022 z dnia 7 listopada 2022 roku w sprawie oceny leku Ultomiris (rawulizumab) w ramach programu lekowego B.95. „Leczenie atypowego zespołu hemolitycznomocznicowego (aHUS) ICD 10 D59.3”;

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 99/2022 z dnia 7 listopada 2022 roku w sprawie oceny leku Ultomiris (rawulizumab) w ramach programu lekowego B.95. „Leczenie atypowego zespołu hemolitycznomocznicowego (aHUS) ICD 10 D59.3”;
2. Raport nr: OT.4231.44.2022 Wniosek o objęciu refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Ultomiris (rawulizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) ICD-10 D 59.3 rawulizumabem”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 25 października 2022 r.