



IGNORANTIA NOCET

Ultomiris[®] (rawulizumab) w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii u dorosłych

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

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

Przygotowano dla:
Swixx BioPharma

Warszawa, 23.08.2022 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

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

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	9
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	14
2. Strategia analityczna.....	15
3. Perspektywa	15
4. Horyzont czasowy	16
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	16
5.1. Skuteczność kliniczna	16
5.2. Profil bezpieczeństwa.....	19
6. Technika analityczna.....	19
7. Modelowanie.....	21
7.1. Struktura modelu.....	21
7.1.1. Stany uwzględnione w modelu	23
7.1.2. Charakterystyka chorych wchodzących do modelu	26
7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	27
7.2.1. Prawdopodobieństwa związane z występowaniem przełomów hemolitycznych (BTH).....	28
7.2.2. Prawdopodobieństwo wystąpienia spontanicznej remisji.....	32
7.2.3. Prawdopodobieństwa zgonu	33
7.3. Prawdopodobieństwa transfuzji koncentratu krwinek czerwonych.....	34
7.4. Jakość życia w modelu Markowa	36

7.5. Horyzont czasowy w modelu	43
7.6. Dyskontowanie.....	44
8. Analiza kosztów.....	45
8.1. Koszt leków.....	47
8.1.1. Dawkowanie leków.....	48
8.1.2. Ceny leków	51
8.1.3. Zestawienie kosztów leków	53
8.2. Koszty podania leków.....	54
8.3. Koszty koncentratu krwinek czerwonych	55
8.4. Koszty podania koncentratu krwinek czerwonych.....	57
8.5. Koszt leczenia zdarzeń związanych z przełomem hemolitycznym.....	57
8.6. Całkowity koszt różniący	59
9. Założenia i dane wejściowe	60
10. Wyniki analizy.....	72
10.1. Analiza kosztów-użyteczności	72
10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	76
11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy	77
12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości.....	90
12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej.....	91
12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)	92
13. Walidacja modelu	98
13.1. Walidacja wewnętrzna.....	98

13.2. Walidacja konwergencji.....	100
13.3. Walidacja zewnętrzna	100
14. Ograniczenia i założenia	101
15. Podsumowanie i wnioski końcowe	103
16. Dyskusja	104
17. Załączniki	107
17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	107
17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	107
17.1.2. Strategia wyszukiwania	108
17.1.3. Selekcja badań.....	108
17.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	110
17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	110
17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	110
17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	110
17.2.2. Strategia wyszukiwania	111
17.2.3. Selekcja badań.....	112
17.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	114
17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	114
17.3. Wyniki badania kwestionariuszowego	115

17.4. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej.	117
17.5. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	117
18. Spis tabel	121
19. Spis rysunków	125
20. Bibliografia.....	126

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AE	ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane
AKL	analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	analiza weryfikacyjna AOTMiT
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
b.d.	brak danych
BTH	ang. <i>breakthrough hemolysis</i> – zdarzenia związane z wystąpieniem objawów przełomu hemolitycznego
C5-BTH	ang. <i>C5-breakthrough hemolysis</i> – zdarzenia związane z wystąpieniem objawów przełomu hemolitycznego spowodowane przez zaprzestanie działania leku i jego zdolności do zahamowania aktywacji białka C5
CAC-BTH	ang. <i>complement-amplifying-condition-breakthrough hemolysis</i> – zdarzenia związane z wystąpieniem objawów przełomu hemolitycznego warunkowane podwyższoną aktywnością układu dopełniacza towarzyszącą czynnikiem ryzyka
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
CEAC	ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i> – krzywe opłacalności kosztowej
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
DCE	ang. <i>discrete choice experiment</i> – modelowanie metodą dyskretnych wyborów
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
EKU	ekulizumab
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków, dawniej używanym skrótem jest EMEA
EORTC QLQ-C30	ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire</i> – kwestionariusz jakości życia-C30 Europejskiej Organizacji do spraw Leczenia i Badań Nad Rakiem
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
EUR	euro
FACIT	ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy</i> – kwestionariusz oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych
GGN	górna granica normy
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – współczynnik hazardu
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
ICD-10	ang. <i>International Classification of Diseases</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób

Skrót	Rozwinięcie
ICER	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – współczynnik kosztów-efektywności
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IS	istotność statystyczna
LDH	ang. <i>lactate dehydrogenase</i> , dehydrogenaza mleczanowa
LYG	ang. <i>life years gained</i> – zyskane lata życia
m.c.	masa ciała
MRS	ang. <i>marginal rate of substitution</i> , krańcowa stopa substytucji
MZ	Minister Zdrowia
N	analizowana liczebność parametru
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NMA	ang. <i>network meta-analysis</i> – metaanaliza sieciowa
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PIGA	ang. <i>phosphatidylinositol glycan class A</i> – glikan fosfatydyloinozytolu klasy A
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PLC	placebo
PLN	polski złoty
PNH	ang. <i>paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i> – napadowa nocna hemoglobinuria
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
RAW	rawulizumab
■	■
SD	ang. <i>stable disease</i> – stabilizacja choroby
sd	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
TA	ang. <i>transfusion avoidance</i> – uniknięcie transfuzji
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce rawulizumabu (Ultomiris®) w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii u dorosłych. Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią dorośli chorzy na napadową nocną hemoglobinurię:

- u których obserwuje się hemolizę i jeden lub kilka objawów klinicznych wskazujących na dużą aktywność choroby;
- stabilnych klinicznie po otrzymaniu leczenia ekulizumabem przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy.

METODYKA

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

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

Do oceny opłacalności stosowania rawulizumabu względem powyższego komparatora wykonano analizę użyteczności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, tj. na wynikach następujących badań klinicznych: ALXN1210-PNH-301 (publikacja Lee 2019, Schrezenmeier 2020, Schrezenmeier 2020b_abstract) i ALXN1210-PNH-302 (publikacja Kulasekararaj 2019, Kulasekararaj 2021), przy pomocy których bezpośrednio porównano wnioskowaną technologię z komparatorem.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model Markowa dostarczony przez Wnioskodawcę. W modelu Markowa uwzględniono dane kosztowe oraz komparatory odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego

systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszty leków, koszty podania leków, koszty koncentratu krwinek czerwonych, koszty podania koncentratu krwinek czerwonych, koszty leczenia zdarzeń związanych z przełomem hemolitycznym oraz dodatkowo w przypadku uwzględnienia zmodyfikowanej śmiertelności związanej z występowaniem przełomów hemolitycznych - koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia.

[REDACTED]

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnim horyzoncie czasowym. Rozpatrywane w analizie perspektywy są zbieżne ponieważ pacjent nie dopłaca do leczenia na żadnym jego etapie.

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

WYNIKI

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zastosowanie rawulizumabu związane jest z konkretnymi i istotnymi korzyściami zdrowotnymi, które obejmują wygenerowanie dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Biorąc pod uwagę ultra-rzadkie wskazanie do stosowania Ultomiris[®], wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność leczenia produktem finansowanie rawulizumabu z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne.

Finansowanie rawulizumabu u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego, cechującego się skutecznym, długotrwałym działaniem produktu leczniczego w leczeniu chorych na napadową nocną hemoglobinurię, co przyczyni się do znacznej poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce rawulizumabu (Ultomiris[®]) w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii u dorosłych:

- u których obserwuje się hemolizę i jeden lub kilka objawów klinicznych wskazujących na dużą aktywność choroby;
- stabilnych klinicznie po otrzymywaniu leczenia ekulizumabem przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy.

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

Populacja:

Dorośli chorzy na napadową nocną hemoglobinurię:

- u których obserwuje się hemolizę i jeden lub kilka objawów klinicznych wskazujących na dużą aktywność choroby;
- stabilni klinicznie po otrzymywaniu leczenia ekulizumabem przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy.

Interwencja:

- rawulizumab (RAW).

Komparator:

- ekulizumab (EKU),

Wyniki:

- koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- efekty zdrowotne mierzono za pomocą lat życia skorygowanych o jakość.

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu wnioskowanej populacji [*Analiza kliniczna*].

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

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na dostosowanym do warunków polskich modelu otrzymanym od Zamawiającego, w którym uwzględniono wyniki porównania bezpośredniego dla rawulizumabu względem ekulizumabu stosowanych w Polsce w leczeniu dorosłych chorych na napadową nocną hemoglobinurię:

- u których obserwuje się hemolizę i jeden lub kilka objawów klinicznych wskazujących na dużą aktywność choroby;
- stabilnych klinicznie po otrzymywaniu leczenia ekulizumabem przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy.

Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY).



Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model semi-Markowa zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości / scenariuszy wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

3. Perspektywa

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

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

4. Horyzont czasowy

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

W związku z tym, że zróżnicowany efekt zdrowotny porównywanych terapii utrzymuje się przez całe życie chorego, w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Biorąc pod uwagę strukturę modelu otrzymanego od Zamawiającego, początkowy wiek dorosłych chorych przyjęty w modelu oraz dane GUS, określono, że ok. 55-letni oraz 52-letni horyzont czasowy odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianych kohortach populacji docelowej (odpowiednio chorzy nieleczeni wcześniej inhibitorami układu dopełniacza¹ oraz chorzy stabilni klinicznie po stosowanej wcześniej terapii EKU) – dokładny opis założeń przedstawiono w rozdziale 7.5.

5. Ocena wyników zdrowotnych

5.1. Skuteczność kliniczna

Zgodnie z wynikami *Analizy klinicznej* ocenę skuteczności rawulizumabu względem ekulizumabu dokonano dla dwóch grup chorych. Chorych uprzednio nieleczonych inhibitorem dopełniacza oraz chorych leczonych ekulizumabem. Ocena skuteczności dla pierwszej grupy została wykonana w oparciu o wyniki badania *Lee 2019*, opierającego się na hipotezie *non-inferiority* – przeprowadzonego w celu wykazania nie mniejszej skuteczności terapii RAW względem EKU. Określenie skuteczności w przytoczonym badaniu oparto o analizę dwóch równoważnych pod względem istotności punktów końcowych:

- uniknięcie transfuzji (ang. *transfusion avoidance*, TA),

¹ Założono, że populacja dorosłych chorych na napadową nocną hemoglobinurię, u których obserwuje się hemolizę z objawami klinicznymi wskazującymi na wysoką aktywność choroby to populacja, której można przypisać wyniki badań klinicznych przeprowadzonych w populacji chorych nieleczonych wcześniej inhibitorami układu dopełniacza.

- normalizacja stężenia LDH (ang. *lactate dehydrogenase*, dehydrogenaza mleczanowa).

Po potwierdzeniu hipotezy *non-inferiority* dla powyższych punktów końcowych, w badaniu dokonano oceny drugorzędowych punktów końcowych:

- występowanie przełomów hemolitycznych (BTH);
- procentowa zmiana stężenia LDH;
- zmiana wyniku w skali FACIT (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy* – kwestionariusz oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych);
- stabilizacja poziomu hemoglobiny.

Ocena punktów końcowych w badaniu *Lee 2019* odbyła się dla 26. tygodnia badania. Po udowodnieniu hipotezy o niemniejszej skuteczności, rozpoczynano badanie hipotezy *superiority* o przewadze RAW nad EKU. Dane dotyczące wszystkich analizowanych w badaniu punktów końcowych wskazują na wyższą skuteczność (bez osiągnięcia progu istotności statystycznej) w normalizacji stanu klinicznego oraz poprawę jakości życia chorych rozpoczynających terapię rawulizumabem, w porównaniu z leczeniem ekulizumabem.

Analiza dla chorych, którzy leczeni byli wcześniej ekulizumabem przynajmniej przez 6 miesięcy i mają stabilną kliniczną postać PNH została przeprowadzona na podstawie randomizowanego badania *Kulasekararaj 2019*. W badaniu udowodniono niemniejszą skuteczność rawulizumabu w porównaniu do ekulizumabu, w odniesieniu do analizowanych punktów końcowych. Wyniki analizy, pomimo braku osiągnięcia progu istotności statystycznej, wskazują na przewagę rawulizumabu nad komparatorem w leczeniu chorych stabilnych klinicznie ze względu na wcześniejszą terapię EKU.

W *Analizie klinicznej* przedstawiono wyniki z posterów z etapu przedłużenia obu badań - *ALXN1210-PNH-301* oraz *ALXN1210-PNH-302* (52 tygodni) – *Kulasekararaj 2019b* oraz *Hill 2019b*, potwierdzające utrzymywanie się efektów zdrowotnych w trakcie stosowania rawulizumabu. Dodatkowo w *Hill 2019b* wskazano, że ocena częstości występowania przełomów hemolitycznych w trakcie 100 pacjentolat wykazała 3-krotnie mniejszą częstotliwość zdarzeń BTH wśród chorych leczonych rawulizumabem w porównaniu do chorych stosujących ekulizumabem.

W ramach analizy skuteczności w *Analizie klinicznej* uwzględniono także dodatkowe wyniki z publikacji *Brodsky 2020* opisujące porównanie rawulizumabu z ekulizumabem w zakresie wpływu na ograniczenia występowania przełomów hemolitycznych. Wskazano, że czas do

wystąpienia pierwszego zdarzenia BTH był istotnie statystycznie dłuższy w grupie chorych stosujących rawulizumab w porównaniu ze stosującymi ekulizumab, a ryzyko wystąpienia przełomów hemolitycznych związanych z niekompletną inhibicją białka C5, było istotnie statystycznie niższe dla chorych stosujących RAW.

Dodatkowo do *Analizy klinicznej* dołączono opis opublikowanej finalnie w czasopiśmie *Hametologica* pracy *Brodsky 2021* (wstępnie opisywana publikacja była dostępna w ramach e-publicacji przed drukiem). Charakterystyka danych zawartych w badaniu uwydatnia między innymi znaczenie porównywania częstości występowania przełomów hemolitycznych związanych z niekompletną inhibicją białka C5 (czyli powiązanych bezpośrednio z działaniem leku) dla oceny skuteczności RAW i EKU pod kątem zapobiegania wystąpienia BTH.

W *Analizie klinicznej* poszerzono także opis publikacji dotyczącej badania preferencji chorych z PNH dotyczącej wyboru terapii - pomiędzy rawulizumabem oraz ekulizumabem oraz wpływie terapii na jakość życia chorych [*Peipert 2020*].

Zgodnie z argumentacją przedstawioną w *Analizie klinicznej* można stwierdzić, iż rawulizumab to lek o przedłużonym działaniu, wykazujący wysoką, równorzędną ekulizumabowi skuteczność w leczeniu PNH, przy czym wysoce istotna jest przewaga RAW w zapobieganiu występowania przełomów hemolitycznych. Ponadto, charakterystyka epizodów BTH, które wystąpiły w trakcie opisywanych badań klinicznych, pozwala wnioskować o przewadze rawulizumabu nad ekulizumabem w zakresie skutecznej inhibicji aktywności białka C5. Związana z tym redukcja ryzyka wystąpienia przełomów hemolitycznych ogranicza prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń zakrzepowych, które stanowią główną przyczynę zgonów wśród chorych na PNH. Dodatkowo, co potwierdzono w badaniach preferencji chorych, terapia rawulizumabem ma wpływ na polepszenie jakości życia chorych na PNH.

Szczegółowy opis przytoczonych badań pozwalających na ocenę skuteczności analizowanych technologii zamieszczony jest w *Analizie klinicznej*.

W niniejszej analizie do modelowania skuteczności technologii wnioskowanej i komparatora oraz szacowania prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami w modelu wykorzystano dane jednostkowe z badań *ALXN1210-PNH-301* oraz *ALXN1210-PNH-302* [Dane od Zamawiającego] dotyczące:

- częstotliwości występowania przełomów hemolitycznych (BTH) oraz ich charakteru;
- liczby transfuzji oraz zużycia koncentratów czerwonych krwinek;

- jakości życia.

Dane wykorzystane do szacowania prawdopodobieństw występowania zdarzeń BTH zostały wykorzystane z okresu 52 tygodni obu analizowanych badań. Model został głównie oparty na wynikach badań klinicznych z okresu randomizacji, jednak w celu zwiększenia liczby obserwacji przełomów hemolitycznych dla chorych stosujących rawulizumab, zostały uwzględnione także dane z okresu przedłużenia (od 27. do 52. tygodnia). Natomiast dane dotyczące liczby transfuzji oraz jakości życia zostały uwzględnione z okresu randomizacyjnego badania (26 tygodni). Szczegółowy opis wykorzystania danych z badań klinicznych oraz szacowania prawdopodobieństw został zawarty w rozdziałach 7.2 oraz 7.3. Metodologia szacowania jakości życia została scharakteryzowana w rozdziale 7.4.

Wartości, uzasadnienie ich wyboru do uwzględnienia w analizie podstawowej oraz do testowania w analizie wrażliwości oraz analizie scenariuszy przedstawiono w rozdziale 9. (Tabela 25., Tabela 26.).

5.2. Profil bezpieczeństwa

Zgodnie z wynikami *Analizy klinicznej* nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w występowaniu ciężkich działań/zdarzeń niepożądanych pomiędzy obserwowanymi ramionami analizowanych badań klinicznych – Lee 2019 oraz Kuleskararaj 2019. Na podstawie analizy dodatkowych źródeł (w tym także danych z przedłużenia randomizacyjnego okresu badań klinicznych) określono, że rawulizumab ma podobny do ekulizumabu profil bezpieczeństwa. Szczegółowa analiza rodzaju oraz częstotliwości występowania działań/zdarzeń niepożądanych zamieszczona jest w *Analizie klinicznej*.

Ze względu na podobny profil bezpieczeństwa obu substancji w niniejszej analizie nie uwzględniono działań/zdarzeń niepożądanych.

6. Technika analityczna

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* analiza ekonomiczna powinna standardowo składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów. Uwzględniając fakt, że przeżycie chorych nie było punktem końcowym analizowanym w ramach badań uwzględnionych w *Analizie klinicznej*, w niniejszym raporcie odstąpiono od wykonania analizy kosztów-efektywności (CEA) z uwzględnieniem lat życia (LYG) jako wyniku zdrowotnego. Ponadto w przypadku stwierdzenia w ramach *Analizy klinicznej* równorzędności klinicznej

porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie, należy przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów. W wyniku porównywania technologii dowiedziono niemniejszą skuteczność rawulizumabu względem ekulizumabu. Zgodnie z przedstawionym podsumowaniem skuteczności technologii na podstawie badań randomizowanych, przedstawionym w *Analizie* klinicznej, rawulizumab ma jednak przewagę nad komparatorem, wskazując na wyższą skuteczność technologii wnioskowanej (bez osiągnięcia progu istotności statystycznej). W ramach analizy dodatkowych wyników skupiających się na charakterze występujących przełomów hemolitycznych dowiedziono jednak istotną statystycznie przewagę RAW nad EKU - w czasie do wystąpienia pierwszego zdarzenia BTH oraz w zmniejszonym ryzyku wystąpienia przełomów hemolitycznych związanych z niekompletną inhibicją białka C5 układu dopełniacza.

Dodatkowo podkreślany jest zarówno w literaturze [Badanie DCE 2019, Peipert 2019] wpływ rawulizumabu na możliwość poprawy jakości życia, poprzez znaczne zmniejszenie częstotliwości podawania leku oraz skuteczną inhibicję układu dopełniacza.

W związku z tym, że wnioski z porównania wnioskowanej interwencji względem komparatorów są niejednoznaczne, a rawulizumab ma istotny wpływ na jakość życia chorych, odstąpiono od wykonania analizy minimalizacji kosztów, która nie byłaby w stanie oddać w pełni wszystkich zalet technologii wnioskowanej.

Biorąc pod uwagę powyższe oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY), zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

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

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości proggu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji*. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto*). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa GUS* PKB per capita wyniosło w Polsce 55 586 PLN, a tym samym wysokość proggu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **166 758 PLN**.

7. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania rawulizumabu względem ekulizumabu w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano dostosowany do warunków polskich kohortowy model semi-Markowa otrzymany od Zamawiającego. Na podstawie danych jednostkowych z badań *ALXN1210-PNH-301* oraz *ALXN1210-PNH-302* oszacowane zostały macierze prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami zdrowia związanymi ze zdarzeniami BTH uwzględnionymi w modelu (opis stanów w rozdziale 7.1.), różniące się pomiędzy kohortami populacji docelowej oraz pomiędzy okresami leczenia (inne macierze uwzględnione w horyzoncie czasowym badań klinicznych oraz po okresie obserwacji z badań klinicznych) [Dane dostarczone przez Zamawiającego]. W modelu uwzględniono także stałe w czasie prawdopodobieństwo spontanicznej remisji oraz zależne od wieku chorego prawdopodobieństwo zgonu.

7.1. Struktura modelu

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

W związku z tym, że zróżnicowany efekt zdrowotny porównywanych terapii, wynikający ze zróżnicowanych prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami, utrzymuje się przez całe życie chorego, w analizie ekonomicznej przyjęto dożywni horyzont czasowy. Biorąc pod uwagę strukturę modelu otrzymanego od Zamawiającego, przyjęto, że ok. 55-letni oraz 52-

letni horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 365,25 dni²) odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianych kohortach dorosłej populacji docelowej – rozdział 7.5.

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2016.

Napadowa nocna hemoglobinuria jest chorobą klonalnych krwiotwórczych komórek macierzystych wywołaną mutacją somatyczną w genie PIGA. Mutacja prowadzi do powstania klonu komórek potomnych pozbawionych białek pełniących funkcję inhibitorów układu dopełniacza. Okresowe nasilenie aktywności układu dopełniacza prowadzi do przełomów hemolitycznych charakteryzujących się wzmożonym rozpadem erytrocytów i objawiających się epizodami hemoglobinurii [*Analiza problemu decyzyjnego*]. W związku z tym w modelu uwzględniono szereg stanów związanych z wystąpieniem zdarzeń BTH.

Obecnie terapią z wyboru dla chorych na PNH jest ekulizumab, tj. rekombinowane, humanizowane, monoklonalne przeciwciało, które wiąże się z ludzkim białkiem C5 dopełniacza i hamuje końcową fazę aktywacji [*ChPL Soliris*®]. Czynnikiem ograniczającym dla tej terapii jest ryzyko wystąpienia przełomów hemolitycznych. Wśród zdarzeń BTH można wyróżnić takie, które występują pod koniec 2-tygodniowego cyklu pomiędzy kolejnymi dawkami leku, a ich przyczyną jest zaprzestanie działania leku i jego zdolności do zahamowania aktywacji białka C5 (chorzy wykazują różnice w szybkości metabolizowania ECU) – w dalszej części raportu zdarzenia tego typu będą określane skrótem C5-BTH³. Inną przyczyną zdarzeń BTH występujących w praktyce klinicznej jest podwyższona aktywność układu dopełniacza towarzysząca czynnikom ryzyka, takim jak: zakażenie, przebyte operacje czy ciąża, mogącym zwiększać jego stężenie [*Analiza problemu decyzyjnego*] – w dalszej części analizy zdarzenia tego typu będą określane także jako zdarzenia CAC-BTH.

Zgodnie ze stosowaną polską praktyką kliniczną, określoną w ramach przeprowadzonego *Badania kwestionariuszowego*, przyjęto, że w przypadku występowania zdarzeń C5-BTH, u chorych może być modyfikowany interwał dawkowania (zmniejszony do 12 lub 13 dni). W analizie wrażliwości uwzględniono także warianty związane ze opcją zwiększenia dawkowania w ramach modyfikacji leczenia lub występowania zdarzeń CAC-BTH. Szczegóły modyfikacji dawkowania zostały opisane w rozdziale 8.1.1.

² Przyjęto, że rok ma 365,25 dni, uwzględniając rok przestępny $((3 \cdot 365 + 366) / 4)$.

³ W modelu ekonomicznym występujące także jako zdarzenie IncC5Inhib BTH

7.1.1. Stany uwzględnione w modelu

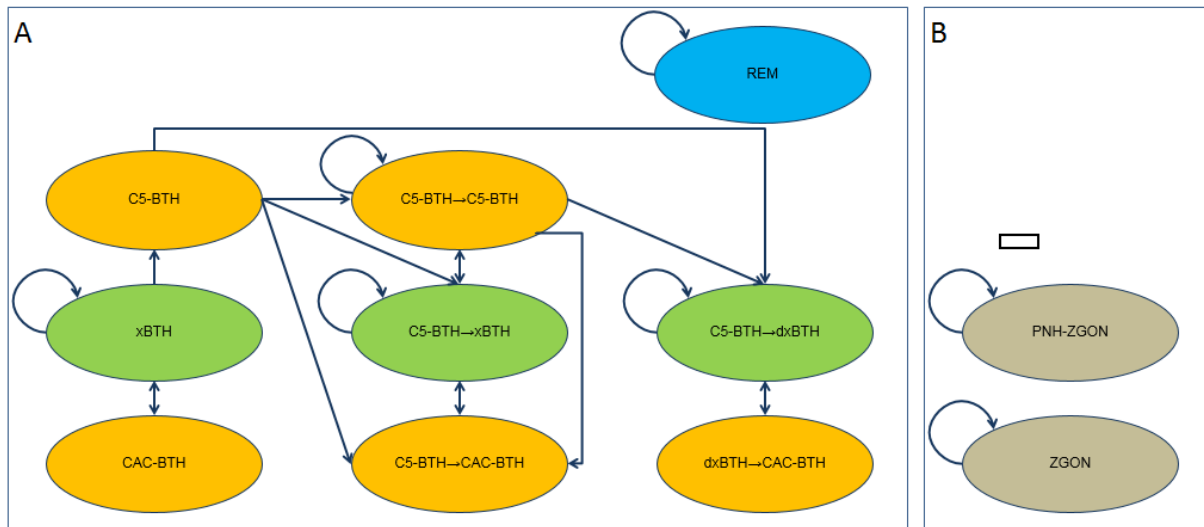
W modelu uwzględniono łącznie 11 stanów, z czego 8 związanych ze zdarzeniami BTH:

1. brak zdarzeń BTH (xBTH);
2. wystąpienie zdarzenia C5-BTH (C5-BTH);
3. wystąpienie zdarzenia CAC-BTH (CAC-BTH);
4. brak zdarzeń BTH po doświadczeniu w przeszłości zdarzenia/zdarzeń C5-BTH (C5-BTH→xBTH);
5. wystąpienie zdarzenia CAC-BTH po doświadczeniu w przeszłości zdarzenia/zdarzeń C5-BTH (C5-BTH→CAC-BTH);
6. wystąpienie zdarzenia C5-BTH po doświadczeniu w przeszłości zdarzenia/zdarzeń C5-BTH (C5-BTH→C5-BTH);
7. brak zdarzeń BTH w wyniku stałej zmiany interwału dawkowania po doświadczeniu w przeszłości zdarzenia/zdarzeń C5-BTH (C5-BTH→dxBTH);
8. wystąpienie zdarzenia CAC-BTH pomimo stałej zmiany interwału dawkowania (dxBTH→CAC-BTH)
9. spontaniczna remisja (REM);
10. zgon związany z wystąpieniem objawów PNH (PNH-ZGON);
11. zgon niezwiązany z wystąpieniem objawów PNH (ZGON).

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

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

Rysunek 1.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej



Przedstawiony na powyższym rysunku panel A obejmuje stany zdrowotne, w których może znaleźć się chory na PNH, zaś w panelu B uwzględniono stany opisujące potencjalne przyczyny zgonu chorego.

Stany, w których chory doświadcza zdarzeń BTH, zostały oznaczone pomarańczowym kolorem tła, zaś stany, w których chory nie doświadcza objawów przełomu hemolitycznego, zielonym kolorem tła.

Stanem początkowym, czyli stanem, w którym chory pojawia się w modelu, jest stan xBTH. W stanie xBTH chory może pozostać w kolejnych cyklach modelu aż do momentu wystąpienia zdarzenia BTH (przechodzi wówczas do stanu C5-BTH lub stanu CAC-BTH), remisji (trafia do stanu REM) lub zgonu (przechodzi do stanu ZGON).

Stan CAC-BTH jest stanem przejściowym, a chory może trafić do tego stanu ze stanu xBTH. Po przejściu do stanu CAC-BTH w kolejnym cyklu chory może powrócić do stanu xBTH, doświadczyć remisji (wówczas przechodzi do stanu REM) lub ponieść śmierć (trafia do stanu ZGON lub PNH-ZGON).

Stan C5-BTH jest stanem przejściowym, a chory może trafić do tego stanu ze stanu xBTH. Po przejściu do stanu C5-BTH w kolejnym cyklu chory może uniknąć zdarzeń BTH (przechodzi wówczas do stanu C5-BTH->xBTH lub stanu C5-BTH->dxBTH w przypadku stałego zmniejszenia interwału dawkowania), doświadczyć kolejnego zdarzenia BTH (trafia do stanu

C5-BTH→CAC-BTH lub C5-BTH→C5-BTH), remisji (przechodzi do stanu REM) lub ponieść śmierć (trafia do stanu ZGON lub PNH-ZGON).

Stan C5-BTH→xBTH jest stanem, do którego chory może trafić po uprzednim doświadczeniu co najmniej jednego zdarzenia C5-BTH (z jednego spośród stanów: C5-BTH, C5-BTH→CAC-BTH lub C5-BTH→C5-BTH). W stanie C5-BTH→xBTH chory może pozostać w kolejnych cyklach modelu aż do momentu wystąpienia kolejnego zdarzenia BTH (przechodzi wówczas do stanu C5-BTH→CAC-BTH lub C5-BTH→C5-BTH), remisji (trafia do stanu REM) lub zgonu (przechodzi do stanu ZGON).

Stan C5-BTH→CAC-BTH jest stanem przejściowym, do którego chory może trafić bezpośrednio po doświadczeniu w poprzednim cyklu zdarzenia C5-BTH (z jednego spośród stanów: C5-BTH lub C5-BTH→C5-BTH) lub po okresie bez zdarzeń BTH (ze stanu C5-BTH→xBTH). Po przejściu do stanu C5-BTH→CAC-BTH w kolejnym cyklu chory może uniknąć zdarzeń BTH (przechodzi wówczas do stanu C5-BTH→xBTH), doświadczyć remisji (wówczas przechodzi do stanu REM) lub ponieść śmierć (trafia do stanu ZGON lub PNH-ZGON).

Stan C5-BTH→C5-BTH jest stanem, do którego chory może trafić bezpośrednio po doświadczeniu w poprzednim cyklu zdarzenia C5-BTH (ze stanu C5-BTH) lub po okresie bez zdarzeń BTH (ze stanu C5-BTH→xBTH). W stanie C5-BTH→C5-BTH chory może pozostać w kolejnych cyklach modelu tak długo, jak będzie doświadczał zdarzeń C5-BTH. W sytuacji wystąpienia zdarzenia CAC-BTH chory trafia do stanu C5-BTH→CAC-BTH, może również uniknąć zdarzeń BTH (przechodzi wówczas do stanu C5-BTH→xBTH lub stanu C5-BTH→dxBTH w przypadku stałego zwiększenia dawki leku), doświadczyć remisji (wówczas przechodzi do stanu REM) lub ponieść śmierć (trafia do stanu ZGON lub PNH-ZGON).

Stan C5-BTH→dxBTH jest stanem, w którym chory stosuje dawkę leku przy zmodyfikowanym interwale dawkowania i do którego chory może trafić po uprzednim doświadczeniu co najmniej jednego zdarzenia C5-BTH (z jednego spośród stanów: C5-BTH lub C5-BTH→C5-BTH). W stanie C5-BTH→dxBTH chory może pozostać w kolejnych cyklach modelu aż do momentu wystąpienia zdarzenia CAC-BTH (przechodzi wówczas do stanu dxBTH→CAC-BTH), remisji (trafia do stanu REM) lub zgonu (przechodzi do stanu ZGON).

Stan dxBTH→CAC-BTH jest stanem przejściowym, a chory może trafić do tego stanu ze stanu C5-BTH→dxBTH. Po przejściu do stanu dxBTH→CAC-BTH w kolejnym cyklu chory może

powrócić do stanu C5-BTH→dxBTH, doświadczyć remisji (wówczas przechodzi do stanu REM) lub ponieść śmierć (trafia do stanu ZGON lub PNH-ZGON)⁴.

Stan REM jest stanem, do którego chory może trafić w przypadku remisji choroby ze wszystkich spośród pozostałych stanów z panelu A (Rysunek 1.). W stanie tym chory może pozostać w kolejnych cyklach modelu aż do zgonu (przechodzi wówczas do stanu ZGON).

Stanami końcowymi w modelu są stany ZGON lub PNH-ZGON. Stany końcowe są stanami pochłaniającymi, co oznacza, że chory nie ma możliwości przejścia z tych stanów do innych. Do stanu PNH-ZGON mogą przejść chorzy ze wszystkich spośród stanów oznaczonych pomarańczowym kolorem tła w panelu A, zaś do stanu ZGON ze wszystkich spośród stanów z panelu A (Rysunek 1.).

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 9.

7.1.2. Charakterystyka chorych wchodzących do modelu

W modelowaniu, zgodnie z aktualną polską praktyką kliniczną, uwzględniono trzy podgrupy chorych:

- nieleczeni wcześniej ekulizumabem (kohorta 1);
- leczeni wcześniej ekulizumabem zgodnie ze wskazanym standardowym interwałem dawkowania (kohorta 2);
- leczeni wcześniej ekulizumabem zgodnie ze zmodyfikowanym interwałem dawkowania (kohorta 3).

Chorzy ze wskazanych kohort mogą przemieszczać się przez stany w modelu opisane powyżej. Przy czym, w zależności od podgrupy chorych, modelowanie dla konkretnego chorego rozpoczyna się w innym stanie w modelu. Chorzy nieleczeni wcześniej ekulizumabem oraz chorzy leczeni wcześniej ekulizumabem, zgodnie ze wskazanym standardowym interwałem dawkowania będą wchodzili do modelu do stanu xBTH. W przypadku podgrupy

⁴ Założono, że w stanach CAC-BTH, C5-BTH→CAC-BTH i dxBTH→CAC-BTH chory nie może pozostać dłużej niż 1 cykl ze względu na przejściowy charakter zdarzenia związanego z wystąpieniem objawów przełomu hemolitycznego warunkowanego podwyższoną aktywnością układu dopełniacza towarzyszącą czynnikom ryzyka.

chorych leczonych wcześniej ekulizumabem zgodnie ze zmodyfikowanym interwałem dawkowania, modelowanie rozpocznie się od stanu C5-BTH→dxBTH.

Początkowy rozkład chorych pomiędzy kohorty, oszacowano na podstawie opinii ekspertów klinicznych dotyczących liczby nowo włączanych chorych do programu lekowego z wykorzystaniem ekulizumabu, danych refundacyjnych określających rzeczywistą liczbę chorych już leczonych EKU w programie (szczegóły dotyczące liczebności kohort odnaleźć można w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*), a także przeprowadzone *Badania kwestionariuszowego*. Początkowy wiek dorosłych chorych wchodzących do danej kohorty, a także przypisane im efekty zdrowotne, zostały określone na podstawie badań *ALXN1210-PNH-301* – odpowiednio dla chorych niestosujących wcześniej ekulizumabu (kohorta 1) oraz *ALXN1210-PNH-302* – dla chorych z historią stosowania ekulizumabu, bez względu na rozpatrywanie modyfikacji leczenia (kohorta 2 oraz 3).

W poniższej tabeli zawarto początkowy rozdział chorych pomiędzy analizowane podgrupy oraz charakterystykę chorych zaczerpniętą z badań, rozpatrywane w analizie podstawowej modelowania.

W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne odsetki wejściowe do uwzględnionych kohort – rozpatrywane wielkości przedstawiono i uzasadniono w rozdziale 9. (Tabela 25. oraz Tabela 26.)

Tabela 1.
Charakterystyka chorych wchodzących do modelu w analizie podstawowej

Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami.

7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

W celu określenia prawdopodobieństw przejść pomiędzy wszystkimi stanami w modelu oparto się na prawdopodobieństwach związanych z występowaniem przełomów hemolitycznych na

podstawie danych jednostkowych z badań *ALXN1210-PNH-301* oraz *ALXN1210-PNH-302*, prawdopodobieństwie spontanicznej remisji na podstawie publikacji *Hillmen 1995* oraz danych dotyczących zgonów, na podstawie *Danych GUS*. Kompletne macierze przejść dla wszystkich kohort, z uwzględnieniem opisanych poniżej prawdopodobieństw zawarte są w modelu, który stanowi integralną część wniosku refundacyjnego. W analizie przyjęto, iż prawdopodobieństwa w kohorcie 3 będą odzwierciedleniem prawdopodobieństw w kohorcie 2, za wyjątkiem ryzyka występowania zdarzeń C5-BTH, które powinno być kontrolowane poprzez modyfikację leczenia.

7.2.1. Prawdopodobieństwa związane z występowaniem przełomów hemolitycznych (BTH)

W celu oszacowania prawdopodobieństw związanych z występowaniem zdarzeń BTH wykorzystano dane jednostkowe z badań *ALXN1210-PNH-301* oraz *ALXN1210-PNH-302* dla 52-tygodniowego okresu obserwacji. Model globalny oparty jest głównie na danych jednostkowych z 26. tygodni obserwacji randomizowanych badań klinicznych. Uwzględniono jednak dane z okresu od 27. do 52. tygodnia badania w celu uwydatnienia, że dla kohorty 3, chorzy którzy stosowali ekulizumab i nie doświadczyli zdarzeń C5-BTH, po przejściu na rawulizumab nadal nie będą doświadczać tego samego typu przełomów hemolitycznych – zdarzenia z okresu przedłużenia dla tych chorych zostały uwzględnione w ramieniu rawulizumabu. Występowanie przełomów hemolitycznych z przedłużonego okresu obserwacji zostało uwzględnione w celu zwiększenia liczby obserwacji zdarzeń BTH dla chorych przyjmujących rawulizumab.

Dokonano analizy oraz stratyfikacji danych z wizyt chorych biorąc pod uwagę zdarzenia związane z występowaniem wolnego białka C5 układu dopełniacza, a także zdarzenia BTH związane ze zwiększoną aktywnością układu dopełniacza, zdarzenia o nieokreślonym charakterze, czy nieprzypisane dane. Przy weryfikacji występowania przełomów hemolitycznych brano pod uwagę zdarzenia w poprzedzających punktach obserwacji - np. jeśli przełom hemolityczny był zauważalny u chorego podczas wcześniejszej wizyty, zdarzenie nie było identyfikowane jako kolejny przełom hemolityczny, zamiast tego umieszczano w analizie nieprzypisaną wartość BTH. Wizyty chorych, które analizowano w celu określenia prawdopodobieństw zostały rozdzielone według stanów (komplementarnie ze stanami występującymi w modelu):

- Brak zdarzeń BTH - xBTH;

- C5-BTH – występowanie zdarzeń związanych z obserwacją wartości wolnego białka układu dopełniacza C5 $\geq 0,5 \mu\text{g/mL}$ lub wartości wolnego białka C5 układu dopełniacza $\geq 0,5 \mu\text{g/mL}$ oraz podwyższonej aktywności układu dopełniacza;
- CAC-BTH – występowanie zdarzeń związanych z podwyższoną aktywnością układu dopełniacza lub zdarzeniem o nieokreślonym charakterze.

Historia występowania zdarzeń C5-BTH wpływa na prawdopodobieństwo występowania kolejnych przełomów hemolitycznych, w związku z czym konieczne było wyróżnienie odrębnych prawdopodobieństw w zależności od historii zdarzeń związanych z niekompletną inhibicją układu dopełniacza.

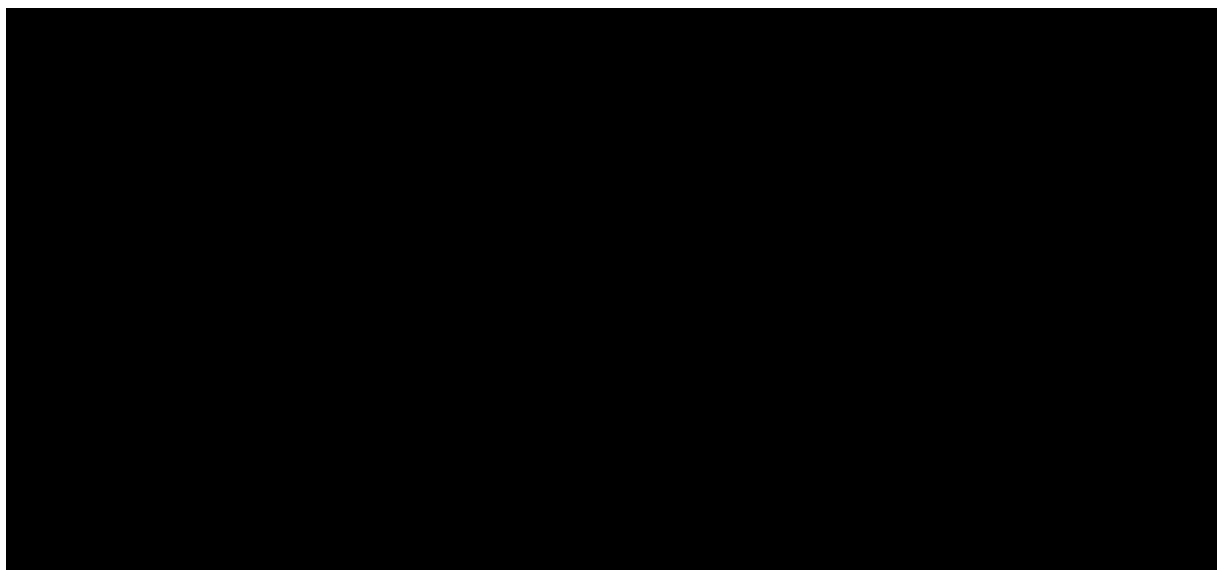
Wykorzystując jednostkowe dane dotyczące wizyt dla wszystkich pacjentów obserwowanych w badaniu oraz wielomianową analizę logitową, autorzy modelu globalnego oszacowali prawdopodobieństwa występowania przełomów hemolitycznych o określonym charakterze i w zależności od historii zdarzeń BTH u chorych.

Oszacowanie prawdopodobieństw wykonano w kolejnych krokach. W celu określenia prawdopodobieństw wystąpienia pierwszych zdarzeń BTH, rozpoczęto od wyodrębnienia danych jednostkowych chorych bez historii zdarzeń C5-BTH. W przypadku wystąpienia zdarzenia dla takiego chorego nie brano pod uwagę obserwacji (wizyt), które nastąpiły po tym zdarzeniu. Wielomianowa analiza logitowa wykorzystująca stratyfikowane dane pozwoliła na określenie dwutygodniowych prawdopodobieństw dla obu analizowanych ramion – EKU oraz RAW.

W kolejnym kroku, wykorzystując analogiczne podejście, określono prawdopodobieństwa występowania kolejnych zdarzeń BTH. W tym celu wzięto pod uwagę jedynie dane chorych dotyczące wizyt, które nastąpiły po pierwszym zdarzeniu C5-BTH. Ze względu na fakt, że w żadnym z badań nie odnotowano zdarzeń związanych z niekompletną inhibicją układu dopełniacza w trakcie przyjmowania rawulizumabu niemożliwe było oszacowanie prawdopodobieństw przejść dla chorych z historią C5-BTH, przyjęto więc tylko jedno możliwe przejście, do stanu bez xBTH (z wartością 1).

W poniższych tabelach zawarto oszacowane prawdopodobieństwa.

Tabela 2.
Prawdopodobieństwa przejść związane z występowaniem zdarzeń BTH – kohorta 1, ramię EKU



**W dalszych oszacowaniach w modelu zsumowane jako zdarzenia CAC-BTH

Tabela 3.
Prawdopodobieństwa przejść związane z występowaniem zdarzeń BTH – kohorta 1, ramię RAW

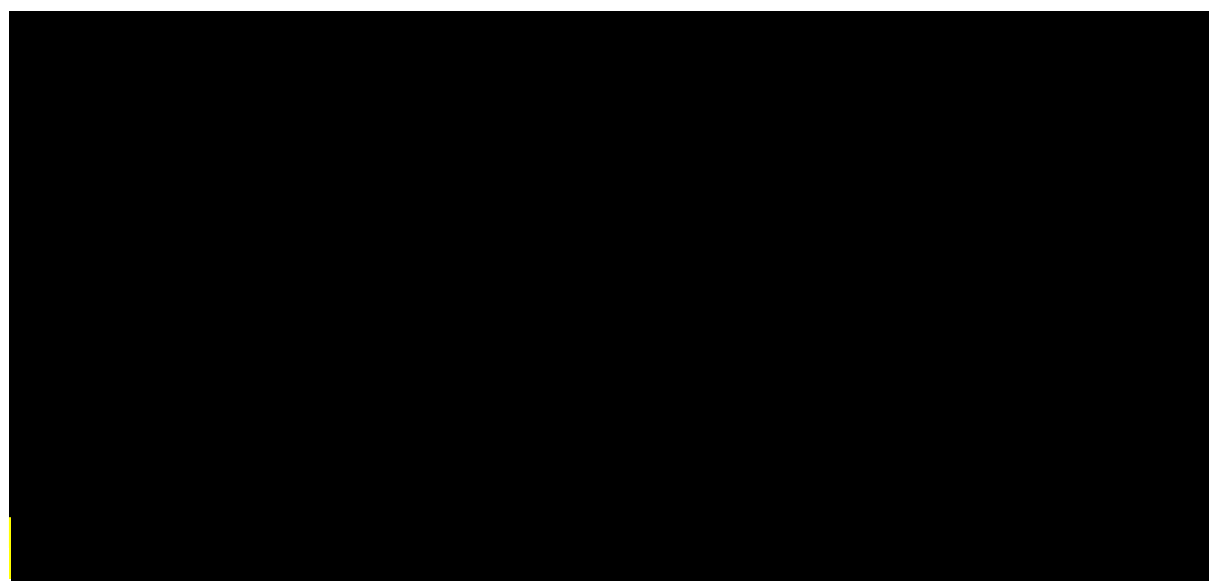


Tabela 4.
Prawdopodobieństwa przejść związane z występowaniem zdarzeń BTH – kohorta 2 oraz 3, ramię EKU



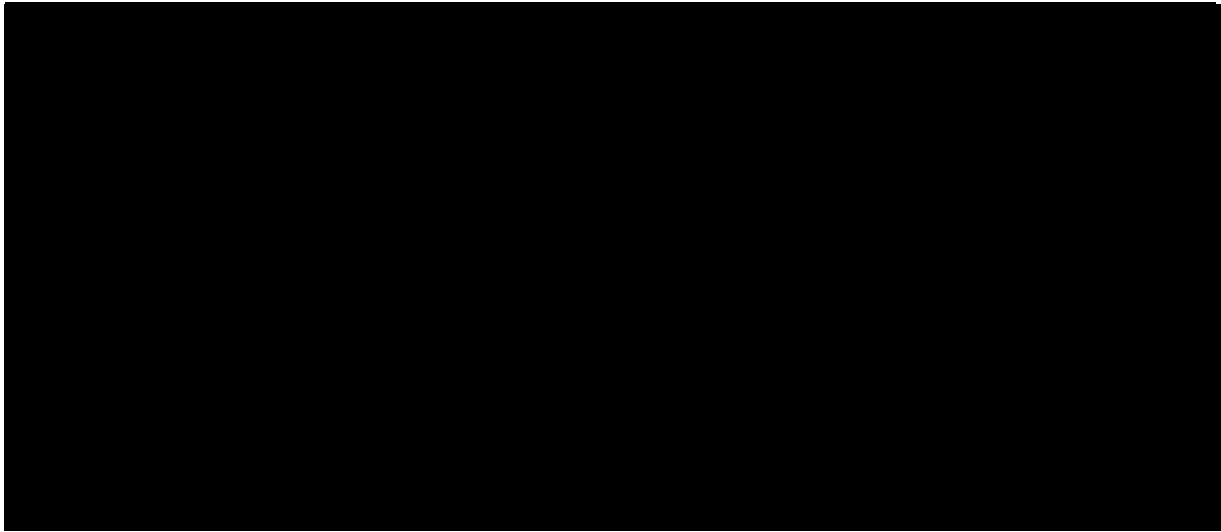


Tabela 5.
Prawdopodobieństwa przejść związane z występowaniem zdarzeń BTH – kohorta 2 oraz 3, ramię RAW

**W dalszych oszacowaniach w modelu zsumowane jako zdarzenia CAC-BTH

W analizie podstawowej uwzględniono także skalarnie obniżenie ryzyka wystąpienia pierwszego przełomu hemolitycznego C5-BTH dla chorych z kohorty 1. Zmniejszenie ryzyka wiąże się, ze zmianą prawdopodobieństw przejść dla chorych od 26. tygodnia analizy. Uwzględnione założenie motywowane jest próbą wiarygodnej ekstrapolacji prawdopodobieństw wystąpienia przełomów hemolitycznych po horyzoncie badania klinicznego. Profil występowania zdarzeń BTH wśród chorych nieleczonych wcześniej ekulizumabem, po 26 tygodniach leczenia, może przypominać profil kohorty chorych 2, którzy charakteryzują się 6-miesięczną historią leczenia EKU. Wartość współczynnika obniżenia ryzyka wystąpienia pierwszego przełomu wynosi [REDACTED] i została oszacowana jako zmiana

prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia C5-BTH pomiędzy kohortami 2 oraz 1, do prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzenia C5-BTH dla chorych z kohorty 1 (nieleczonych wcześniej ekulizumabem).

7.2.2. Prawdopodobieństwo wystąpienia spontanicznej remisji

Zgodnie z dostępną literaturą u niektórych chorych na PNH może nastąpić spontaniczna remisja choroby [*Hillmen 1995, Socie 1996, Pullini 2011, Sahin 2014, Korkama 2018*].

W badaniu *Hillmen 1995* autorzy donoszą o przypadkach złagodzenia objawów choroby oraz potwierdzenia remisji za pomocą negatywnego testu Hama. Publikacja opisuje grupę 80 chorych leczonych w szpitalu w Londynie na przestrzeni lat 1940 – 1970 środkami wspomagającymi. Określono, że z grupy 35 opisywanych chorych, którzy przeżyli 10 lat lub więcej, u 12 nastąpiło znaczne polepszenie (tj. u 9 chorych zaobserwowano kompletną remisję z negatywnym wynikiem testu Hama, a u 3 chorych przedłużającą się remisję). W badaniu *Socie 1996* autorzy opisują chorych badanych we Francji w okresie 1950 – 1995. Spośród 220 przypadków PNH u 11 chorych (5%) zaobserwowano spontaniczną remisję. Przy czym autorzy badania zwracają uwagę na to, że nie u wszystkich chorych wykonano testy spontanicznej remisji, dlatego określony odsetek może być obarczony pewnym błędem. Dodatkowo w literaturze można znaleźć także opisy przypadków spontanicznej remisji u chorych stosujących ekulizumab, którzy zaprzestali przyjmowania leku [*Pullini 2011, Sahin 2014*].

W jednym z nowszych badań *Korkama 2018*, przeprowadzonych na grupie 106 chorych na PNH z Finlandii, zaobserwowano znaczącą redukcję lub zanik klonów PNH u 6 pacjentów, po czasie 12,5 roku (mediana). Jednakże u dwójki chorych zaobserwowano następujące rozwinięcie białaczki, co oznacza również, że zmniejszenie klonów PNH może być pozytywnym lub negatywnym czynnikiem rokowniczym. Autorzy badania potwierdzają występowanie spontanicznej remisji u chorych z PNH, jednak wskazują na niższe odsetki występowania takich przypadków.

W niniejszej analizie w celu określenia prawdopodobieństwa spontanicznej remisji wykorzystano dane jednostkowe z badania *Hillmen 1995*. W celu oszacowania prawdopodobieństwa spontanicznej remisji na cykl, wyekstrahowano dane z wykresów zawartych w publikacji.

Rysunek 2.
Przebieg choroby dla pacjentów analizowanych w badaniu *Hillmen 1995*

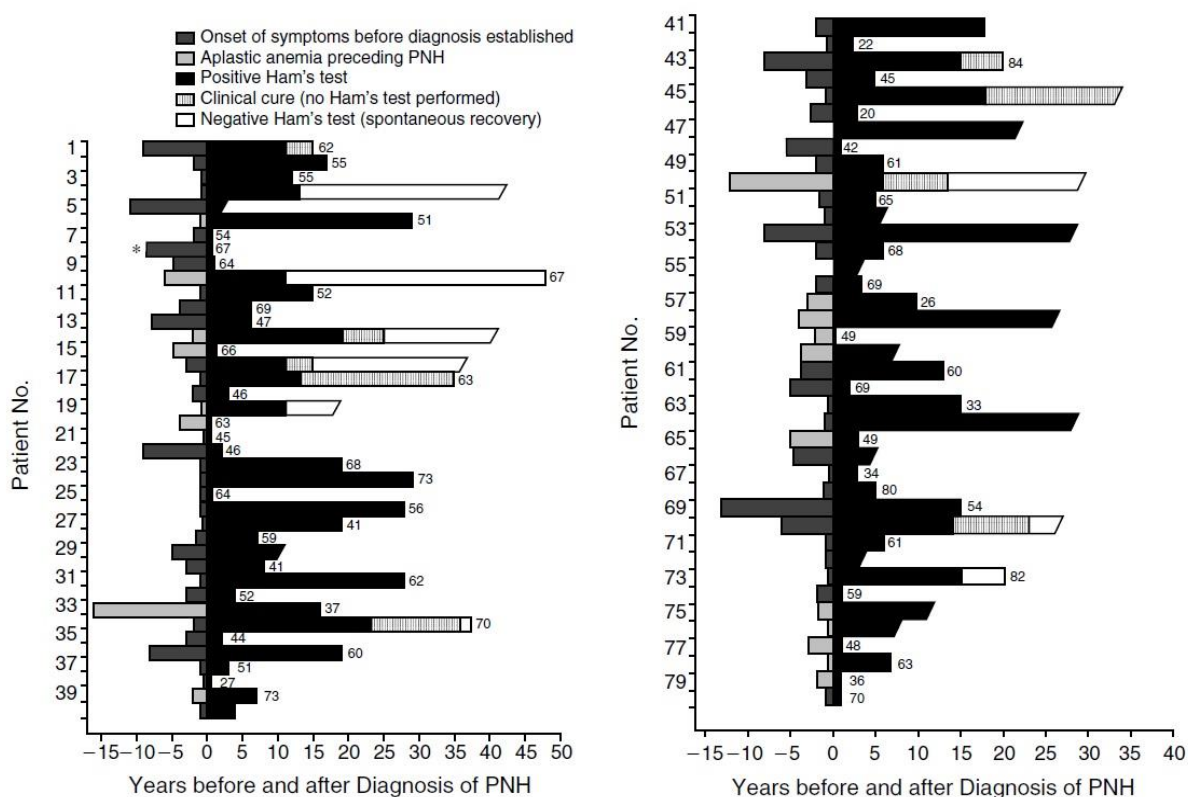


Figure 1. Course of illness in 80 Consecutive Patients with PNH.

The x axis indicates the years before and after the diagnosis of PNH, which is denoted by the zero on the axis. Bars ending in a straight line indicate patients who died, and their ages at death are shown; bars ending in a diagonal line indicate surviving patients. Nine patients had complete clinical recovery, with negative Ham's tests. Three additional patients had protracted clinical remissions, but Ham's test was not repeated during remission. The asterisk indicates a prolonged but unspecified period of symptoms before the diagnosis was established.

W celu uproszczenia analizy momenty zgonu, punkty cenzurowania chorych oraz remisji zostały zaokrąglone do najbliższego interwału pięcioletniego, z wyjątkiem tych zdarzeń, które trwały poniżej 5 lat i zostały zaokrąglone do interwału rocznego. Przyjęto, że jeśli chory z analizy *Hillmen 1995* doświadczył klinicznego wyzdrowienia i zaobserwowano u niego pozytywny wynik testu Hama został uznany za chorego ze spontaniczną remisją. Do otrzymanych danych dopasowano funkcję eksponentialną i z wykorzystaniem jej parametrów oszacowano stałe prawdopodobieństwo spontanicznej remisji w 2-tygodniowym cyklu modelowania – wynoszące 0,0006 (SE – 0,0028).

7.2.3. Prawdopodobieństwa zgonu

W modelu uwzględniono dwa stany związane ze zgonem – PNH-ZGON (zgon związany z wystąpieniem objawów PNH) oraz ZGON (zgon niezwiązany z wystąpieniem objawów PNH).

W przypadku zgonu niezwiązanego z występowaniem objawów PNH śmiertelność określono na podstawie tablic trwania życia z 2020 r. publikowanych przez GUS.

Niekontrolowana aktywność układu dopełniacza może zgodnie z literaturą prowadzić do różnorodnych konsekwencji klinicznych, w tym także bardzo poważnych, tj. zdarzeń zakrzepowych, uszkodzeń śródbłonna, zapaleń oraz stanów niedokrwienia. Utrzymujące się, nieleczone zdarzenie BTH może prowadzić do długiej, niekontrolowanej hemolizy, a w konsekwencji do zgonu chorego [Jang 2016, Pulini 2011]. W związku z tym model uwzględnia możliwość zwiększenia, względem populacji generalnej, śmiertelności ze względu na występowanie przełomów hemolitycznych. Przy czym zaznaczyć należy, iż w analizie podstawowej przyjęto założenie o braku wpływu zdarzeń BTH na zwiększenie śmiertelności chorych, ze względu na brak dowodów o zwiększonej śmiertelności na podstawie badań ALXN1210-PNH-301 oraz ALXN1210-PNH-302 oraz brak wiarygodnych, długoterminowych badań potwierdzających zwiększenie śmiertelności ze względu na zdarzenia BTH. Zwiększona śmiertelność związana z chorobą modelowana jest jedynie w analizie wrażliwości z wykorzystaniem danych z publikacji Jang 2016. Badanie opisuje chorych z koreańskiego rejestru PNH, u których standaryzowany współczynnik śmiertelności dla pacjentów z poziomem LDH $\geq 1,5 \times \text{ULN}$ wyniósł 4,81. Wartość ta została uwzględniona dla obu ramion.

7.3. Prawdopodobieństwa transfuzji koncentratu krwinek czerwonych

W modelu uwzględniono zróżnicowanie zapotrzebowania na transfuzję RBC (ang. *red blood cell*, krwinek czerwonych) w zależności od analizowanej kohorty chorych (nieleczonych lub leczonych wcześniej EKU), ramienia oraz występowania przełomów hemolitycznych (BTH). Prawdopodobieństwa odbycia przez chorego transfuzji krwi oraz liczby przetoczonych jednostek zostały określone na podstawie jednostkowych danych chorych z badań ALXN1210-PNH-301 oraz ALXN1210-PNH-302 [REDACTED]

[REDACTED] dla 26 tygodni leczenia. Analiza związana z przetoczeniami została oparta na danych jedynie z okresu randomizacji chorych, gdyż włączenie danych dla chorych z etapu przedłużenia badania, doprowadziłoby do uzyskania niezrównoważonej próbki, nie uwzględniając wiarygodnie możliwego zmiennego w czasie zapotrzebowania na transfuzję.

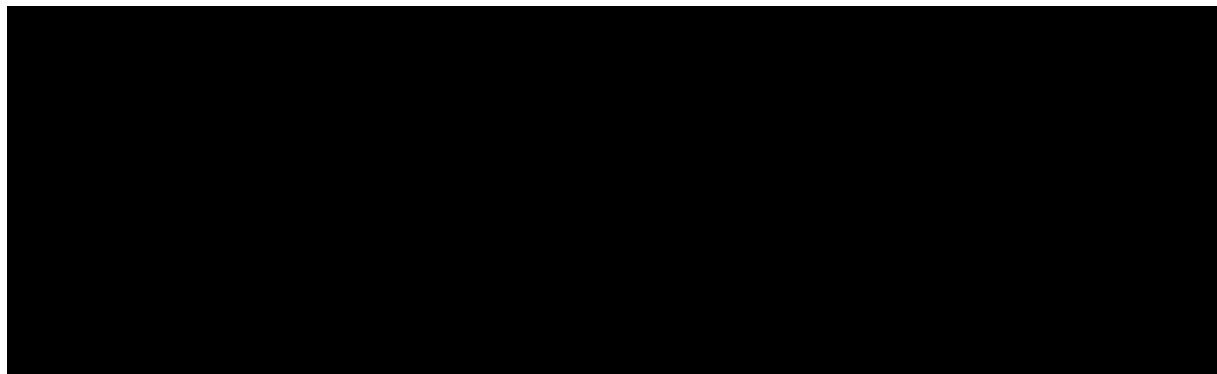
W badaniach klinicznych nie zauważano, by któryś z pacjentów potrzebował transfuzji pomiędzy wizytami określonymi protokołem badania, w związku z czym przyjęto, że wszystkie

przetoczone jednostki krwi - pRBC (ang. *packed red blood cells*, koncentrat krwinek czerwonych) będą przetaczane w ramach jednej transfuzji.

Analizując dane jednostkowe z badania założono, że wizyty w trakcie których chorzy potrzebowali transfuzji, to takie, w których chory spełniał kryteria protokołu określające potrzebę przetoczenia lub otrzymał przetoczenia pRBC lub WB (ang. *white blood*, białe krwinki) od ostatniej wizyty.

W poniższej tabeli przedstawiono zapotrzebowanie chorych na transfuzję określone z wykorzystaniem opisanych powyżej kryteriów.

Tabela 6.
Zapotrzebowanie na transfuzję u chorych na podstawie danych jednostkowych z badań klinicznych



Wykorzystując analogiczne podejście do analizy występowania zdarzeń BTH od ostatniej wizyty (rozdział 7.2.1), oszacowano liczbę wizyt o określonym charakterze (Tabela 7.).

Tabela 7.
Liczba zdarzeń BTH w zależności od analizowanego charakteru przełomu hemolitycznego na podstawie danych jednostkowych z badań klinicznych



Ze względu na niską liczebność występujących podtypów zdarzeń BTH, prawdopodobieństwo zapotrzebowania na transfuzję oszacowano zbiorczo, tj. w przypadku występowania zdarzeń

BTH (C5-BTH, CAC-BTH oraz nieokreślonych lub nieprzypisanych zdarzeń). Określono także liczbę transfuzji w trakcie zdarzeń BTH lub w czasie, gdy zdarzenia te nie występują.

Prawdopodobieństwa dla kolejnych analizowanych kohort (badanie ALXN1210-PNH-301 lub badanie ALXN1210-PNH-302) oraz ramion, określono dzieląc odpowiednią liczbę wizyt bez transfuzji przez liczbę wizyt z transfuzjami dla chorych, którzy doświadczyli BTH oraz dla chorych, którzy nie doświadczyli BTH. Wyznaczone prawdopodobieństwa wraz ze średnim zużycia jednostek pRBC uwzględnionym w modelu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8.

Oszacowane prawdopodobieństw wykonania transfuzji u chorego w trakcie zdarzeń BTH i poza przełomami hemolitycznymi, wraz ze średnią liczbą przetoczonych jednostek krwi na podstawie danych jednostkowych z badań klinicznych

7.4. Jakość życia w modelu Markowa

Stany uwzględnione w wykorzystanym w analizie modelu semi-Markowa wskazano w rozdziale 7.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Preferowaną przez AOTMiT (*Wytyczne AOTMiT*) oraz NICE (*NICE technology appraisal*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach). EQ-5D jest kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch

częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W ramach każdej z kategorii na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia definiowany jest jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

W związku z powyższym w analizie w pierwszej kolejności brano pod uwagę badania, w których jakość życia chorych mierzono z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D. W przeprowadzonym na potrzeby niniejszej analizy przeglądzie do oceny jakości życia nie odnaleziono jednak żadnych bezpośrednich pomiarów EQ-5D dla analizowanej grupy chorych.

Duża część z odnalezionych w przeglądzie badań wykorzystywała kwestionariusze FACIT oraz EORTC QLQ-C30 (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire* – kwestionariusz jakości życia-C30 Europejskiej Organizacji do spraw Leczenia i Badań Nad Rakiem) w celu oceny jakości życia chorych. Również w badaniach uwzględnionych w *Analizie klinicznej* przedstawiono zmiany jakości życia (względem wartości początkowych) chorych leczonych porównywanymi technologiami w ramach badań *ALXN1210-PNH-301* (publikacja *Lee 2019*) i *ALXN1210-PNH-302* (publikacja *Kulasekararaj 2019*) oceniane w skali FACIT oraz EORTC QLQ-C30. Biorąc pod uwagę fakt, że wyniki zaprezentowano dla całej badanej populacji chorych, bezpośrednio przypisanie tych wyników stanom uwzględnionym w modelu nie jest możliwe.

Zdecydowano się więc, by w niniejszej analizie wykorzystać użyteczności EQ-5D uwzględnione w modelu globalnym otrzymane na drodze mapowania z wykorzystaniem danych jednostkowych pacjentów biorących udział w badaniach *ALXN1210-PNH-301* i *ALXN1210-PNH-302*.

W trakcie prac nad modelem globalnym wykonano przegląd literatury związany z najbardziej efektywnymi metodami mapowania kwestionariuszy FACIT oraz EORTC QLQ-C30 na wartości EQ-5D. Nie udało się odnaleźć w literaturze metody, która pozwoliłaby na konwersję wyników zebranych przy użyciu kwestionariusza FACIT. Jedyna odnaleziona przed autorów modelu globalnego publikacja *Meragaglia 2017*, uwzględniała w mapowaniu większą ilość podskal wskazanego kwestionariusza. Udało się jednak odnaleźć 2 publikacje – *Longworth 2014* oraz *McKenzie 2009*, które w wiarygodny sposób pozwoliły na mapowanie wartości z kwestionariusza EORTC QLQ-C30 do jakości życia określonej w EQ-5D. Na podstawie oceny mapowań przedstawionych w literaturze [Arnold 2015], zdecydowano, że wybór metody wykorzystującej metodologię mapowania odpowiedzi *Longworth 2014* jest bardziej adekwatny

od mapowania liniowego przedstawionego w *McKenzie 2009*. Ponadto wykorzystane w analizie podstawowej niniejszej analizy mapowanie *Longworth 2014* pozwala na oszacowanie zestawów użyteczności EQ-5D-3L dla różnych krajów.

Dodatkowo, wykorzystano metodologię z publikacji *Hout 2012* (w której mapowano wartości EQ-5D-5L do EQ-5D-3L) w celu dostosowania wartości użyteczności do specyficznych wartości dla populacji brytyjskiej.

Oszacowania użyteczności rozpoczęto od mapowania odpowiedzi zebranych za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w badaniach na prawdopodobieństwa odpowiedzi w 3 wymiarach EQ-5D-3L (243 możliwych odpowiedzi). Zgodnie z publikacją *Hout 2014* wektory prawdopodobieństw dla wszystkich możliwych 243 odpowiedzi zostały pomnożone przez wartości użyteczności dla 243 odpowiedzi określonych dla odpowiedniego zestawu użyteczności (zestaw dla populacji brytyjskiej), a następnie zsumowane do oczekiwanej wartości użyteczności.

Dla każdej z wizyt oceniających jakość życia w uwzględnionych badaniach klinicznych *ALXN1210-PNH-301* oraz *ALXN1210-PNH-302* dokonano mapowania użyteczności do skali EQ-5D. Zmapowane wartości (w przedstawiony powyżej sposób) zostały wykorzystane do analizy regresyjnej w celu oszacowania parametrów wejściowych do niniejszej analizy. Wykorzystane do oszacowań dane dotyczyły jedynie 26 tygodni (okres randomizacyjny badań), w celu zapewnienia zrównoważonej próbki, tj. by móc oddać zmienność użyteczności w czasie w obu analizowanych ramionach.

Użyteczności szacowane były zgodnie z podanym niżej wzorem:

$$y_{it} = \alpha + \beta_1 BTH_{it} + \beta_2 ULT_i + \beta_3 Trans_{it} + \tau_i + \varepsilon_{it}$$

Gdzie:

- y_{it} jest mapowaną wartością EQ-5D dla chorego i w trakcie wizyty t ,
- BTH_{it} jest współczynnikiem dla pacjenta i doświadczającego zdarzenia BTH od ostatniej wizyty, w trakcie wizyty t ,
- ULT_i jest współczynnikiem dla pacjenta i w ramieniu rawulizumabu;
- $Trans_{it}$ jest współczynnikiem dla pacjenta i , który spełnia wymagania protokołu dotyczące przetoczeń od ostatniej wizyty, w trakcie wizyty t ;
- τ_i jest współczynnikiem trendu liniowego, pozwalającego na określenie wzrostu użyteczności w czasie – biorąc po uwagę średnie użyteczności dla wizyt 1-6.

W trakcie szacowania użyteczności, testowano dwa modele regresji, a także modelowanie z wykorzystaniem danych zebranych dla obu ramion (wpływ agregacji danych na ostateczne wyniki został zaprezentowany w analizie wrażliwości).

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowane dla analizy podstawowej współczynniki regresji dla analizowanych kohort – chorych nieleczonych wcześniej ekulizumabem oraz chorych z historią leczenia inhibitorem dopełniacza. Współczynniki regresji dla pozostałych wariantów scenariuszy analizy wrażliwości zawarte są w modelu ekonomicznym, który stanowi integralną część wniosku refundacyjnego.

Tabela 9.
Współczynniki regresji oszacowane dla obu badań klinicznych, wykorzystane w analizie podstawowej

Współczynnik	Wartość współczynnika	SE	95% CI
<i>Badanie ALXN1210-PNH-301</i>			
Współczynnik zdarzeń - BTH_{it}			
Współczynnik ramienia - ULT_i			
Współczynnik transfuzji - $Trans_{it}$			
Współczynnik liniowy wizyt - τ_t			
Stała			
<i>Badanie ALXN1210-PNH-302</i>			
Współczynnik zdarzeń - BTH_{it}			
Współczynnik ramienia - ULT_i			
Współczynnik transfuzji - $Trans_{it}$			
Współczynnik liniowy wizyt - τ_t			
Stała			

Na podstawie wyników regresji w analizie uwzględniono użyteczności różniące się w zależności od stosowanej technologii medycznej, tj. RAW lub EKU (przy uwzględnieniu sumy stałej oraz współczynnika liniowego wizyt), obniżki użyteczności wynikające z wystąpienia zdarzeń BTH (zgodnie ze współczynnikiem zdarzeń) oraz transfuzji krwi (zgodnie ze współczynnikiem transfuzji).

W analizie podstawowej nie został uwzględniony współczynnik ramienia (zgodnie z danymi z powyższej tabeli). Autorzy modelu globalnego uwzględnili jednak przyrost użyteczności związany z rzadszym przyjmowaniem RAW w stosunku do EKU. Zdecydowano się na dołączenie tej użyteczności ze względu na bardzo duże obciążenie jakości życia chorych, którzy muszą mieć wykonywane wlewy w odstępach 2-tygodniowych w zestawieniu z 8-

tygodniowymi interwałami. Dane z badań klinicznych nie są w stanie całkowicie oddać korzyści z redukcji częstotliwości podań leku, gdyż chorzy muszą pojawiać się na obowiązkowych wizytach zgodnie z protokołem badania.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 10.
Współczynniki regresji oszacowane w ramach eksperymentu DCE, wykorzystane w analizie podstawowej

[Redacted table content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Założono, że użyteczność w stanie spontanicznej remisji, będzie szacowana jako maksimum wartości użyteczności spośród obu ramion z analizowanych kohort, bez uwzględnienia obniżek użyteczności związanych ze zdarzeniami BTH i transfuzjami. W analizie zastosowano jednak ograniczenie, tzw. „cap”, w celu zapewnienia, że u chorych nie zostanie przekroczona wartość użyteczności ponad użyteczność zależną od wieku dla brytyjskiej populacji generalnej (wartości na podstawie algorytmu zawartego w publikacji *Ara 2010*) określonych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D. W poniższej tabeli przedstawiono uwzględnione wartości „cap” według następującego wzoru (na podstawie wieku i odsetka płci z badań *ALXN1210-PNH-301* – kohorta 1, oraz *ALXN1210-PNH-302* – kohorta 2 i 3):

$$\text{General Population, EQ-5D} = 0.9508566 + 0.0212126 * \text{male} - 0.0002587 * \text{age} - 0.0000332 * \text{age}^2$$

[REDACTED]

Tabela 11.
Wartości użyteczności dla populacji generalnej dla wyróżnionych kohort, wykorzystane jako „cap” w niniejszej analizie

Kohorta	Bazowa wartość użyteczności
Kohorta 1	
Kohorta 2 i Kohorta 3	

Następnie w zależności od wieku chorego w cyklu liczona jest wartość użyteczności na podstawie publikacji Ara 2010 i dostosowywana do wartości bazowej użyteczności (liczony jest stosunek obu tych wartości, po czym przemnażany jest przez wartość użyteczności przyjętą dla danego stanu).

W przypadku wystąpienia zgonu w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych.

Oszacowane metodą regresji współczynniki oraz przyrost użyteczności oszacowany w ramach eksperymentu DCE zostały wykorzystane do określenia jakości życia dla uwzględnionych w modelu stanów (Tabela 12). Dla kohorty 3 przyjęto te same użyteczności co dla kohorty 2.

Tabela 12.
Wartości użyteczności dla uwzględnionych w analizie stanów

Stan	Kohorta 1		Kohorta 2 i 3	
	EKU	RAW	EKU	RAW
xBTH				
CAC-BTH				
C5-BTH				
C5-BTH→xBTH				
C5-BTH→C5-BTH				
C5-BTH→CAC-BTH				
C5-BTH→dxBTH				
dxBTH→CAC-BTH				
REM				
Zgon				

W analizie wrażliwości uwzględniano także wariant źródła mapowania (*McKenzie 2009*) oraz uwzględniania współczynnika *ULT* / przyrostu użyteczności związanego z mniejszą częstotliwością podawania leku (gdy nie uwzględniano w oszacowaniach współczynnika, brany był pod uwagę przyrost użyteczności RAW vs. EKU). Testowano także brak dostosowania użyteczności do populacji generalnej i do wieku chorego.

Wartości użyteczności oraz uzasadnienie ich wyboru do analizy podstawowej i testowania w analizie wrażliwości przedstawiono w rozdziale 9. (Tabela 25).

7.5. Horyzont czasowy w modelu

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

W związku z powyższym horyzont czasowy analizy został określony jako dożywotni. Biorąc pod uwagę strukturę modelu otrzymanego od Zamawiającego, przyjęto, że horyzontowi dożywotniemu odpowiada ok. 55-letni oraz ok. 52-letni horyzont czasowy, w zależności od rozpatrywanej kohorty chorych niestosujących wcześniej EKU lub po terapii ekulizumabem (przy czym 1 rok to 365,25 dni).

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

Należy przyjąć, że badanie kliniczne pokazuje jedynie początkowy fragment interesującej nas rzeczywistości, natomiast modelowanie służy do zaprezentowania najbardziej prawdopodobnego kształtu całości procesu (co pozwala uchwycić łączny efekt kliniczny). Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* modelowanie przeprowadza się, jeśli dostępne dane są niewystarczające do określenia opłacalności (jest to dokładanie sytuacja, z jaką mamy do czynienia w rozpatrywanym przypadku). Literatura w zakresie farmakoekonomiki wskazuje, że modelowanie powinno opierać się na danych z badań klinicznych, ale też powinno (jeśli ramy czasowe badania nie obejmują wszystkich różnic pomiędzy porównywanymi technologiami) sięgać poza ramy czasowe badań [Orlewska 1999, Drummond 2003].

Konkludując, nie jest właściwe uwzględnienie horyzontu czasowego tylko z badań, ponieważ modelowanie efektów zdrowotnych wykonuje się po to, aby uwzględnić efekty nieujęte w badaniach a występujące po zakończeniu badania klinicznego. Dla horyzontu z badań nie jest potrzebne modelowanie.

Należy pamiętać, że podstawowy efekt zdrowotny determinujący wynik analizy ujawnia się już w okresie badania, jednak inkrementalny efekt krańcowy (w horyzoncie dożywotnim) jest równie istotny i zgodnie z metodyką modelowania w chorobach śmiertelnych powinien zostać naliczony. Wytyczne HTA oraz literatura przedmiotu zalecają wykonywanie analiz w horyzoncie dożywotnim, aby należycie uwzględnić wyżej opisany efekt rezydualny w wynikach analizy. Należy również zaznaczyć, że ewentualne testowanie w analizie wrażliwości innego niż dożywotni horyzontu czasowego (w tym zwłaszcza krótkiego horyzontu odpowiadającego długości badania klinicznego) nie jest zasadne z uwagi na brak możliwości zaprezentowania wyników zdrowotnych adekwatnych do poniesionych kosztów terapii. Wyniki takie nie mogą być więc należycie interpretowane.

W ramach niniejszej analizy rozpatrywana jest możliwość całkowitego wyleczenia PNH – tj. spontaniczna remisja (rozdział 7.2.2.). Na podstawie danych z badania *Hillmen 1995* oszacowano, że w grupie analizowanych chorych, spontaniczna remisja następowała po średnio ok. 14 latach. Postanowiono wykorzystać te dane, jako alternatywny horyzont czasowy testowany w analizie wrażliwości.

7.6. Dyskontowanie

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

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

8. Analiza kosztów

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

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

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia (zwłaszcza *Programu lekowego*) oraz proponowanego projektu programu lekowego *Leczenia nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) Rawulizumabem* w analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków;
- koszty podania leków;
- koszty koncentratu krwinek czerwonych;
- koszty podania koncentratu krwinek czerwonych;
- koszty leczenia zdarzeń związanych z przełomem hemolitycznym BTH.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne. Biorąc pod uwagę rozpatrywane perspektywy, tj. perspektywę płatnika i perspektywę wspólną koszty wyróżnione w ramach wskazanych kategorii są zbieżne.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich, tj. koszty leczenia działań/zdarzeń niepożądanych, koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszt kwalifikacji do programu lekowego oraz koszt szczepienia przeciwko meningokokom uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli (Tabela 13.) wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 13.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt leczenia działań/zdarzeń niepożądanych	W <i>Analizie klinicznej</i> określono, że profil bezpieczeństwa obu leków jest porównywalny.

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia	Dotyczy obu porównywanych interwencji w tej samej wysokości
Koszt kwalifikacji do programu lekowego	Pomimo faktu, iż w grupie chorych stosujących wcześniej EKU mógłby być kosztem różniącym (ponoszonym tylko w ramieniu RAW) uznano, że wpływ tego kosztu jest pomijalny dla analizy (wycena równa 338 PLN jest marginalna w kontekście ceny substancji)
Koszt szczepienia przeciwko meningokokom	Przyjęto, że wszyscy chorzy, którzy nie byli leczeni wcześniej EKU, czy RAW powinni mieć wykonane szczepienie – koszt jest więc nieróżniący. Chorzy, którzy leczeni byli wcześniej ekulizumabem, a w scenariuszu nowym rozpoczną leczenia rawulizumabem, odbyli szczepienie przeciwko meningokokom przed rozpoczęciem terapii EKU.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z: *ChPL Ultomiris®*, *ChPL Soliris®*, [redacted] oraz projektu programu lekowego *Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) Rawulizumabem*.

[redacted] Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie *Wykazu leków refundowanych*, zaś koszt koncentratu krwinek czerwonych podawanych chorych na PNH na podstawie *Zarządzenia leczenie szpitalne*. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych przyjęto w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ [*Zarządzenie programy lekowe*, *Zarządzenie leczenie szpitalne*, *Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna*].

Koszty wycenianych świadczeń szacowanych w oparciu o *Zarządzenie leczenie szpitalne*, *Zarządzenie programy lekowe*, *Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna* oszacowano przy uwzględnieniu średniej wyceny jednego punktu oszacowanej na podstawie Informatora o umowach NFZ. Z każdego województwa wybrano losowo jednego świadczeniodawcę i wyznaczono średnią wycenę punktu dla świadczeń uwzględnianych w niniejszej analizie. W tabeli poniżej zebrano wyceny punktów dla wykorzystanych świadczeń. W przypadku wyceny świadczeń dla projektowanego programu lekowego przyjęto wartość jednego punktu 1 PLN.

Tabela 14.
Wycena punktów uwzględnionych w analizie świadczeń na podstawie Informatora o umowach NFZ

Oddział NFZ	Świadczenia w zakresie hematologii (ambulatorium)	Świadczenia w zakresie hematologii (hospitalizacja)	Świadczenia w PL Leczenia PNH
Dolnośląski	1,02	1,00	1,00
Kujawsko-pomorskie	1,08	1,00	1,00
Lubelski	1,08	1,00	1,00
Lubuski	1,00	1,00	b/d
Łódzki	b/d	1,00	1,00
Małopolski	1,09	1,00	1,00
Mazowiecki	1,09	1,00	1,00
Opolski	b/d	b/d	b/d
Podkarpacki	1,01	1,00	1,00
Podlaski	1,12	1,00	1,00
Pomorski	1,11	1,00	1,00
Śląski	1,14	1,00	1,00
Świętokrzyski	b/d	0,98	1,00
Warmińsko-mazurski	1,10	1,00	b/d
Wielkopolski	1,02	1,00	1,00
Zachodniopomorski	1,04	1,00	1,00
Średnia	1,07	1,00	1,00

8.1. Koszt leków

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

8.1.1. Dawkowanie leków

RAWULIZUMAB

Na podstawie *ChPL Ultomiris®* i projektu programu lekowego *Leczenia nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) rawalizumabem* określono dawkowanie rawulizumabu we wnioskowanym wskazaniu. Zalecany schemat dawkowania u dorosłych pacjentów z PNH obejmuje podanie dawki nasycającej drogą infuzji dożylniej, a następnie podawanie tą samą drogą dawek podtrzymujących. Podawane dawki uzależnione są od masy ciała pacjenta. Dawki podtrzymujące należy podawać co 8 tygodni, rozpoczynając po 2 tygodniach od podania dawki nasycającej. Szczegółowe dawkowanie zostało przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 15). Dozwolone są sporadyczne odstępstwa od schematu dawkowania o ± 7 dni względem zaplanowanego dnia infuzji (z wyjątkiem pierwszej dawki podtrzymującej rawulizumabu), lecz kolejna dawka powinna zostać podana zgodnie z pierwotnym schematem.

W przypadku pacjentów zmieniających leczenie z ekulizumabu na rawulizumab dawkę nasycającą rawulizumabu należy podać po upływie 2 tygodni od ostatniej infuzji ekulizumabu. Następnie należy co 8 tygodni podawać dawki podtrzymujące, rozpoczynając po 2 tygodniach od podania dawki nasycającej, zgodnie z instrukcjami przedstawionymi w poniższej tabeli.

Tabela 15.
Dawkowanie leku Ultomiris® (rawulizumab)

Zakres masy ciała (kg)	Dawka nasycająca (mg)	Dawka podtrzymująca (mg)
Od 40 do 60	2 400	3 000
Od 60 do 100	2 700	3 300
Powyżej 100	3 000	3 600

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

Ze względu na brak danych dotyczących rozkładu masy ciała w zależności od wieku dla polskiej populacji w niniejszej analizie rozważano dane dla populacji angielskiej zawarte w modelu globalnym [Badanie zdrowotne populacji brytyjskiej 2016]. Po analizie danych dla populacji brytyjskiej, zauważono, że dla żadnego wieku (biorąc pod uwagę dorosłych chorych), przyporządkowana oszacowana średnia masa ciała nie wykracza poza przedział 60 – 100 kg. W analizie wykorzystano więc jedynie dawki rawulizumabu 2 700 mg w początkowej fazie leczenia oraz 3 300 mg w leczeniu podtrzymującym.

EKULIZUMAB

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

- faza leczenia początkowego: dawka 600 mg produktu Soliris[®] podawana w infuzji dożylniej trwającej 25–45 minut co tydzień przez pierwsze 4 tygodnie;
- faza leczenia podtrzymującego: dawka 900 mg produktu Soliris[®] podawana w infuzji dożylniej trwającej 25–45 minut w piątym tygodniu, a następnie dawka 900 mg podawana w infuzji dożylniej trwającej 25–45 minut co 14 ± 2 dni.

Wskazane dawkowanie (z uwzględnieniem dawki początkowej dla chorych niestosujących wcześniej ekulizumabu oraz stosowaniem jedynie dawki podtrzymującej dla chorych stosujących EKU) było tożsame z dawkowaniem z badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*.

W *ChpL Soliris[®]* zawarto ponadto informacje, iż nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu Soliris[®] u pacjentów z PNH o masie ciała poniżej 40 kg.

Dawkowanie ekulizumabu w przypadku występowania zdarzeń BTH

W przeprowadzonym *Badaniu kwestionariuszowym* zapytano ekspertów klinicznych o sposób postępowania w przypadku występowania przełomów hemolitycznych w trakcie stosowania terapii ekulizumabem (rozdział 17.3). Zgodnie z opiniami ekspertów, część chorych – przyjęta w niniejszej analizie jako kohorta 3, jest leczona ekulizumabem ze zmodyfikowanymi interwałami dawkowania – 12 lub 13 dni, w odpowiednich odsetkach – 75% oraz 25%. Takie same odsetki przyjęto dla trwałej modyfikacji leczenia, w przypadku chorych, u których wystąpią zdarzenia C5-BTH. W analizie podstawowej przyjęto, że zmiana na trwałą modyfikację leczenia zachodzi od drugiego przełomu hemolitycznego. Przyjęte założenie

opiera się na informacjach zawartych w publikacji *Brodsky 2014*, w której autorzy twierdzą, że w celu rozpoznania charakteru przełomu hemolitycznego (C5-BTH lub CAC-BTH), istotna jest obserwacja chorych, tj. skuteczność wprowadzonego leczenia i ewentualne wystąpienie kolejnego zdarzenia BTH.

W przypadku występowania zdarzeń o charakterze CAC-BTH przyjęto, że chorym będzie podana dodatkowa dawka leku Soliris® (zmieniony jednokrotnie interwał dawkowania, bez określenia dnia wystąpienia modyfikacji), po czym chory powróci do przyjętego wcześniej dawkowania.

W analizie wrażliwości rozpatrzono kilka scenariuszy związanych z modyfikacją dawkowania leków. Jeden z wariantów opiera się na wskazanej przez ekspertów klinicznych możliwości zwiększenia dawkowania w celu leczenia przełomów hemolitycznych (bez uwzględnienia zmienionych interwałów dawkowania)⁶, z analogicznymi założeniami dotyczącymi trwałej modyfikacji następującej od drugiego zdarzenia C5-BTH. Wariant ten wybrano jako alternatywny ze względu na skrajne opinie ekspertów klinicznych, dotyczące możliwości zmiany dawkowania leku określonego w *Programie lekowym PNH* oraz *ChPL Soliris®*. Ponadto rozpatrzono także scenariusz oparty na zmianie typu modyfikacji leczenia, tj. zwiększeniu dawki ekulizumabu w przypadku wystąpienia zdarzeń CAC-BTH (zgodnie ze wskazaniem ekspertów do 1200 mg) oraz warianty ze zmianą rozkładu pomiędzy dni podania, przy zmodyfikowanych interwałach leczenia.

Z uwagi na brak danych klinicznych przyjęto, iż u chorych z masą ciała poniżej 40 kg nie dochodzi do zmiany sposobu dawkowania z uwagi na wystąpienie przełomów hemolitycznych.

Opis przyjętych wartości oraz zakresy zmienności zostały przedstawione w rozdziale 9. (Tabela 25. oraz Tabela 26.)

⁶ Wariant dotyczy zarówno całej 3 kohorty chorych, jak i postępowania w przypadku zdarzeń BTH u chorych w innych podgrupach.

ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

W poniższej tabeli przedstawiono zebrane dane związane z dawkowaniem leków uwzględnionych w niniejszej analizie.

Tabela 16.
Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej

Substancja (etap leczenia)		Dawkowanie leku w cyklu (mg)		
		Kohorta 1 – Chorzy, którzy nie stosowali wcześniej EKU	Kohorta 2 – Chorzy, którzy stosowali wcześniej EKU – standardowy interwał dawkowania*	Kohorta 3 – Chorzy, którzy stosowali wcześniej EKU – modyfikacja interwałów dawkowania
Rawulizumab (leczenie początkowe)	Od 60 kg do 100 kg	2 700	2 700	2 700
Rawulizumab (leczenie podtrzymujące)	Od 60 kg do 100 kg	3 300	3 300	3 300
Ekulizumab (leczenie początkowe)	≥40 kg	600	n/d	n/d
Ekulizumab (leczenie podtrzymujące)	≥40 kg	900	900	900**

*W odniesieniu do czasu przed wystąpieniem dwóch zdarzeń C5-BTH

**Przy zmodyfikowanym interwale dawkowania. Po wystąpieniu trwałej modyfikacji leczenia na skutek występowania zdarzeń C5-BTH, w kohortach 1 i 2, uwzględniono takie samo dawkowanie w zmodyfikowanych odstępach pomiędzy kolejnymi dawkami leku

8.1.2. Ceny leków

RAWULIZUMAB

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 17.3. Lek Ultomiris® dostępny będzie w dwu prezentacjach: zawierającej 300 mg oraz 1 100 mg rawulizumabu.

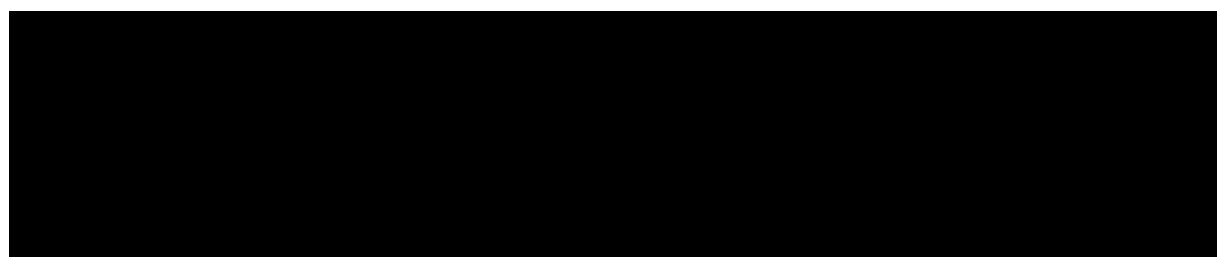
Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu, cenę hurtową brutto oraz wysokość limitu finansowania.

Ze względu na liniowość ceny względem liczby mg w opakowaniach nie ma znaczenia dla szacowania limitu finansowania które opakowanie będzie wyznaczało podstawę limitu w grupie.




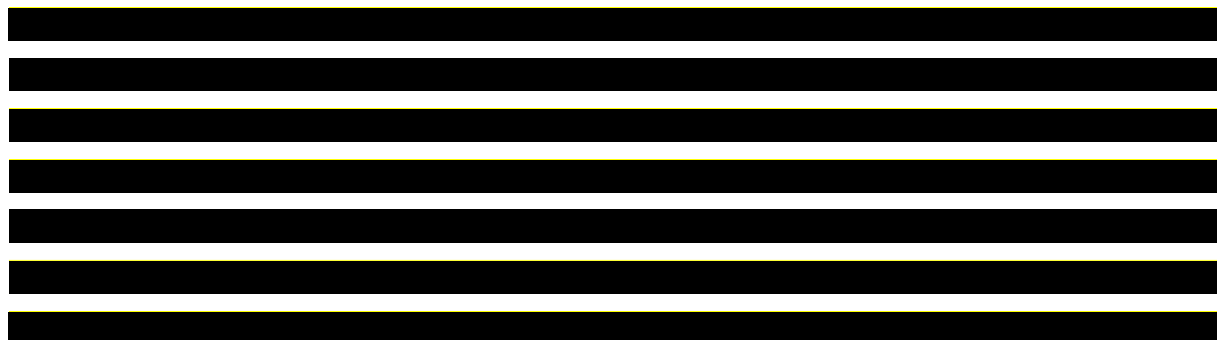
Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela.

Tabela 17.
Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN)



EKULIZUMAB

Ekulizumab jest obecnie finansowany w programie lekowym i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Finansowanie dotyczy dwóch wskazań: PNH i atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS). Zgodnie z aktualnym *Wykazem leków refundowanych* limit finansowania dla leku Soliris[®] wynosi 19 279,13 PLN. 



[Redacted text block]

[Redacted text block]

8.1.3. Zestawienie kosztów leków

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

Tabela 18.

Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN)

*Przy czym całe leczenie początkowe ekulizumabem trwa 4 tygodnie dla chorych o masie ciała powyżej 40 kg, czyli 2 cykle 2-tygodniowe;

**Po wystąpieniu trwałej modyfikacji leczenia na skutek występowania zdarzeń C5-BTH, w kohortach 1 i 2, koszt leczenia ekulizumabem będzie równy kosztowi dla kohorty 3

8.2. Koszty podania leków

Spośród substancji opisanych w rozdziale 8.1, zarówno RAW jak i EKU podawane są choremu w postaci infuzji dożylniej przez odpowiednio przeszkolony personel medyczny (*ChPL Ultomiris®*, *ChPL Soliris®*). Zgodnie ze *Sprawozdaniem z działalności NFZ za IV kwartał 2021 roku* w ramach *Programu lekowego leczenia PNH* w przypadku chorych, którym zrefundowano EKU w 2021 roku (59 chorych) sfinansowano następujące produkty rozliczeniowe przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 19.

Produkty rozliczeniowe sfinansowane w ramach *Programu lekowego leczenia PNH*

Nazwa produktu rozliczeniowego	Narastające od początku roku do końca II półrocza 2021 roku	
	Liczba rozliczonych jednostek rozliczeniowych w poszczególnych zakresach	Liczba osób objętych programem
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	10	6
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	1 066	47
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	288	13
Eculizumab - P – Pozajelitowo (Parental) - 1 mg	363 000	54

Zgodnie z przedstawionymi powyżej danymi w przypadku znaczącej większości chorych (47 osób z 59 chorych) sfinansowano co najmniej jeden raz produkt rozliczeniowy *hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu*. Zaś w przypadku 6 z 59 chorych produkt *hospitalizacja związana z wykonaniem programu*. Wycena obu produktów wynosi 486,72 PLN (przyjęto koszt 1 punktu = 1,00 PLN) [Zarządzenie programy lekowej]. Założono, że świadczenia te były realizowane m.in. w ramach podań EKU. W związku z tym przyjęto, że w analizie podstawowej koszt 486,72 PLN będzie pokrywany przez płatnika publicznego przy każdym podaniu zarówno EKU jak i RAW.

W ramach wariantu analizy wrażliwości uwzględniono podanie leku w ramach świadczenia *Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu*, z kosztem 108,16 PLN (koszt 1 punktu = 1,00 PLN) [Zarządzenie programy lekowej].

8.3. Koszty koncentratu krwinek czerwonych

W celu oszacowania całkowitego kosztu przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych w pierwszej kolejności określono zużycie jednostek RBC przetaczanych chorym na podstawie danych pacjentów z badań klinicznych *ALXN1210-PNH-301* oraz *ALXN1210-PNH-302* (opisano je szczegółowo w rozdziale 7.3).

Następnie wykonano wycenę kosztu jednostkowego pRBC. Zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne* koszt koncentratu krwinek czerwonych może zostać rozliczony w ramach produktu *5.53.01.0001512 Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z krwi pełnej* lub *5.53.01.0001513 Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z aferezy*. Należy zauważyć, że w przypadku poddania filtrowaniu, napromieniowaniu, przemywaniu, podziałowi lub rekonstrukcji krwi do wskazanych wyżej produktów rozliczeniowych doliczane są dodatkowe

opłaty określone w *Rozporządzeniu MZ w sprawie określenia wysokości opłat za krew oraz Zarządzeniu leczenie szpitalne*. Podsumowanie wycen poszczególnych świadczeń w ramach podania koncentratu krwinek czerwonych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20.

Wyceny produktów rozliczeniowych w ramach podania koncentratu krwinek czerwonych

Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa ⁷	Możliwość sumowania produktów
5.53.01.0001512	Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z krwi pełnej.	186	n/d
5.53.01.0001513	Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z aferezy.	263	n/d
5.53.01.0001522	Napromieniowanie krwi lub jej składników.	26	5.53.01.0001511 5.53.01.0001512 5.53.01.0001513 5.53.01.0001514 5.53.01.0001515 5.53.01.0001516
5.53.01.0001523	Filtrowanie jednostki krwi lub jej składników.	77	5.53.01.0001511 5.53.01.0001512 5.53.01.0001513
5.53.01.0001525	Przemywanie krwi lub jej składników.	96	5.53.01.0001512 5.53.01.0001513 5.53.01.0001514 5.53.01.0001515
5.53.01.0001526	Podział krwi lub jej składników.	45	5.53.01.0001511 5.53.01.0001512 5.53.01.0001513 5.53.01.0001514 5.53.01.0001515 5.53.01.0001517
5.53.01.0001527	Rekonstytucja krwi lub jej składników.	138	5.53.01.0001511 5.53.01.0001512 5.53.01.0001513 5.53.01.0001514 5.53.01.0001515

Wszystkie wskazane w powyższej tabeli koszty są pokrywane przez płatnika publicznego. W analizie podstawowej przyjęto, że koszt podania jednostki koncentratu krwinek czerwonych będzie wynosił 288,61 PLN⁸, tj. będzie odpowiadał sumie wyceny produktu rozliczeniowego 5.53.01.0001512 *Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z krwi pełnej*, oraz

⁷ za każdą jednostkę przetoczoną pacjentowi

⁸ Do oszacowań dalszych kosztów, przyjęto wartość punktu ok. 1 PLN.

Napromieniowanie krwi lub jej składników i Filtrowanie jednostki krwi lub jej składników. Wybrany zestaw świadczeń do sumowania jest zbliżony do opisu wyceny przetoczeń w *Analizie ekonomicznej Soliris[®] 2015*. W analizie wrażliwości testowano alternatywne warianty, które zostały opisane w rozdziale 9. (Tabela 25. oraz Tabela 26.).

8.4. Koszty podania koncentratu krwinek czerwonych

Zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne* przyjęto, że samo podanie koncentratu krwinek czerwonych może zostać wykonane w ramach produktu rozliczeniowego 5.52.01.0001464 *Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin*. Zgodnie z wyceną punktową tego świadczenia – 270,00 pkt oraz przyjętym szacunkowym kosztem punktu, określono, że koszt podania pRBC uwzględniony w niniejszej analizie będzie wynosił 269,64 PLN. W ramach wariantu analizy wrażliwości przyjęto, że nie będzie naliczanego kosztu podania koncentratu krwinek czerwonych, gdyż transfuzje będą odbywały się w ramach podań leków.

8.5. Koszt leczenia zdarzeń związanych z przełomem hemolitycznym


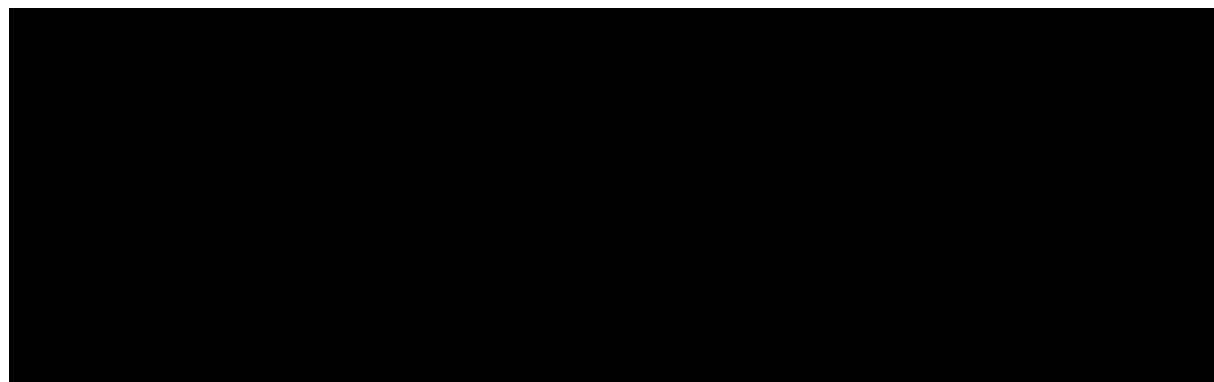


Tabela 21.
Zasoby związane z leczeniem zdarzeń BTH wykorzystane w modelowaniu



W modelowaniu, przedstawionym powyżej zasobom przyporządkowano świadczenia wyróżnione w *Zarządzenie leczenie szpitalne* oraz *Zarządzenie opieka ambulatoryjna*, uwzględniając wycenę punktów na podstawie *Informatora NFZ*. W poniższych tabelach przedstawiono wykorzystane w niniejszej analizie świadczenia oraz ostateczny koszt wyceny leczenia przełomów hemolitycznych, biorący pod uwagę zużycie zasobów oraz wyceny.

Tabela 22.
Wyceny produktów rozliczeniowych w ramach leczenia przełomów hemolitycznych

Kod produktu	Kod grupy	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa	Koszt NFZ (PLN)
5.51.01.0016006	S06	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	2 988	2 984,02
5.51.01.0016007	S07	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	417	416,44
5.53.01.0001478	n/d	Intensywna hemodializa	324	323,57
5.30.00.0000011	W11	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	47,05

Tabela 23.
Oszacowanie kosztu leczenia zdarzeń BTH

Świadczenie	Koszt (PLN)	Średni 2-tygodniowy koszt leczenia zdarzeń (PLN)	
		C5-BTH	CAC-BTH
Hospitalizacja na oddziale (dzień)	416,44		
Hospitalizacja na oddziale (3 dni)	2 984,02	372,79	2 149,04
Hospitalizacja na oddziale intensywnej terapii (dzień)	416,44		
Dializa (jedna sesja)	323,57		

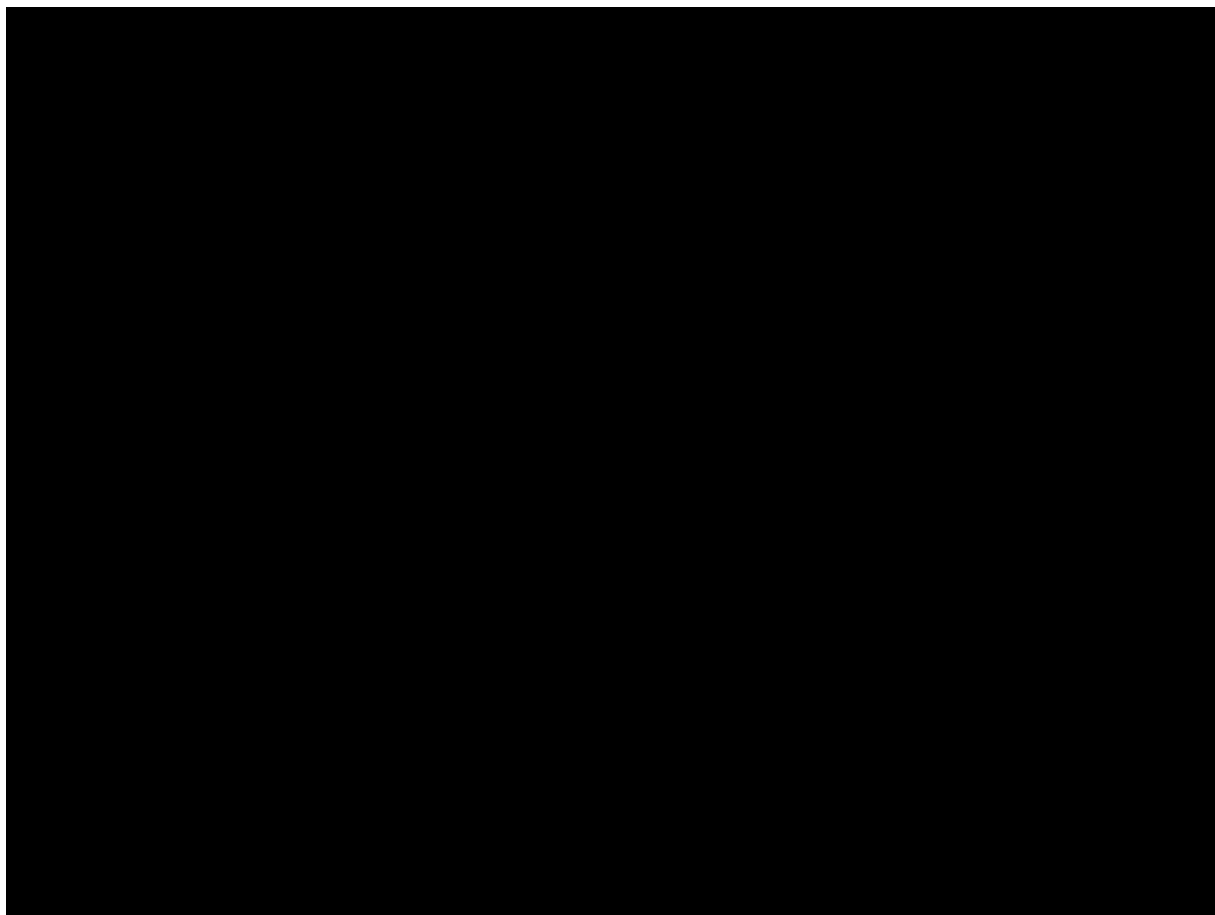
Świadczenie	Koszt (PLN)	Średni 2-tygodniowy koszt leczenia zdarzeń (PLN)	
		C5-BTH	CAC-BTH
Konsultacja hematologiczna	47,05		

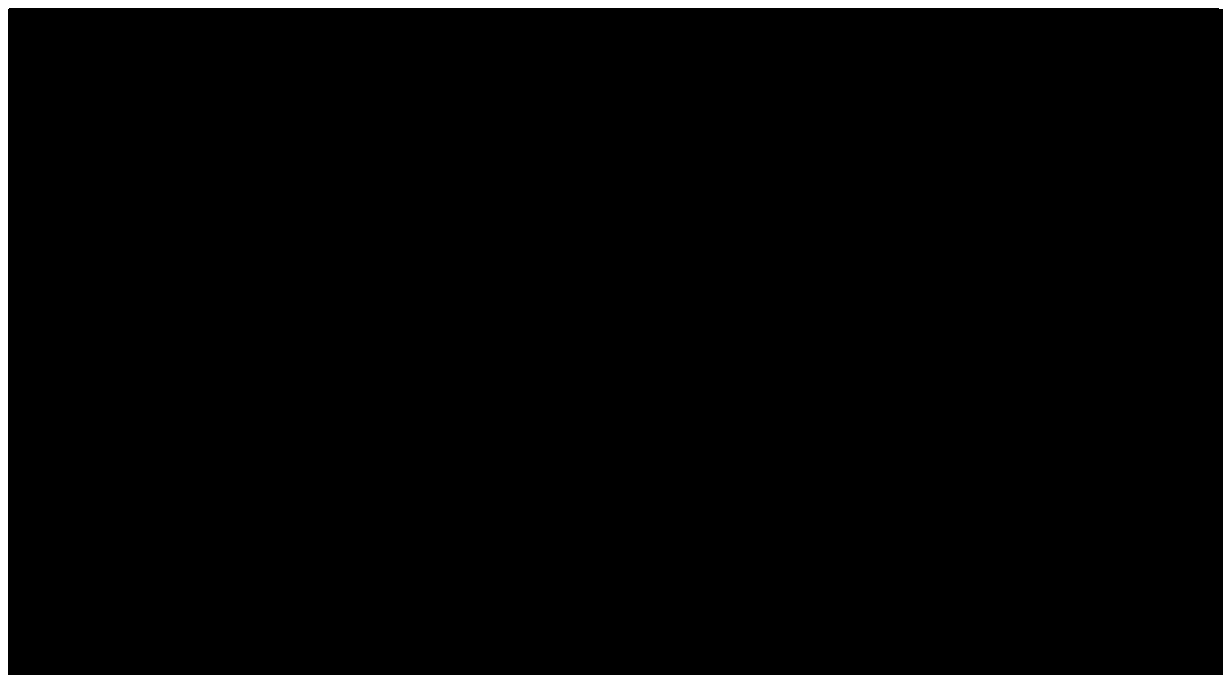
8.6. Całkowity koszt różniący

Całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne zostały podsumowane w poniższych tabelach. Należy wziąć pod uwagę orientacyjny charakter poniższych wartości, który wynika z faktu, że w różnych cyklach modelu oraz w zależności od stanów, w jakich przebywa chory, koszty te mogą się od siebie różnić. Koszty przedstawione w poniższej tabeli dla kohorty 1 i 2, zawierają koszty przed modyfikacją leczenia w ramach tych kohort.

Tabela 24.

Koszty stosowania porównywanych technologii, w przeliczeniu na cykl modelu bądź koszt jednorazowy (PLN) w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej

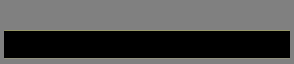









9. Założenia i dane wejściowe

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

Tabela 25.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (alter, min, max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności / scenariusza	Źródła danych dla wartości parametru
Parametry modelu					
Stopa dyskonta kosztów	5%	alter	0%	Wytyczne AOTMiT	Wytyczne AOTMiT
Stopa dyskonta wyników zdrowotnych	3,5%	alter	0%	Wytyczne AOTMiT	Wytyczne AOTMiT
Dni w roku	365,25	n/d	n/d	n/d	Założenie
Dni w miesiącu	30,44	n/d	n/d	n/d	Założenie
Próg opłacalności (PLN/QALY)	166 758	n/d	n/d	n/d	Obwieszczenie Prezesa GUS
Horyzont czasowy (cykle)	dożywotni	alter	14 lat	Wartość alternatywna: średni czas do wystąpienia spontanicznej remisji oszacowany na podstawie danych literaturowych	Hillmen 1995
					
Częstotliwość podawania leku Soliris® w podtrzymaniu (tygodnie) bez modyfikacji leczenia	2	n/d	n/d	n/d	ChPL Soliris®
Częstotliwość podawania leku Ultomiris® w podtrzymaniu (tygodnie)	8	n/d	n/d	n/d	ChPL Ultomiris®
	45,5	min	43,5		Lee 2019

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (alter, min, max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności / scenariusza	Źródła danych dla wartości parametru
Średni wiek wejścia do modelu - chorzy nieleczeni wcześniej inhibitorami układu dopełniacza (lata)		max	47,5	Analiza podstawowa: wartość średnia z badania Wartość min: dolna granica 95% przedziału ufności dla średniej Wartość max: górna granica 95% przedziału ufności dla średniej	
Średni wiek wejścia do modelu - chorzy leczeni wcześniej EKU (lata)	47,7	min	45,7	Analiza podstawowa: wartość średnia z badania Wartość min: dolna granica 95% przedziału ufności dla średniej Wartość max: górna granica 95% przedziału ufności dla średniej	Kulasekararaj 2019
		max	49,7		
Liczba dni w cyklu z objawami przełomu hemolitycznego spowodowanego niską aktywnością EKU pod koniec 2-tygodniowego okresu między podaniem leku					
Współczynnik śmiertelności chorych z przełomem hemolitycznym względem populacji generalnej					

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (alter, min, max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności / scenariusza	Źródła danych dla wartości parametru
Odsetek chorych nieleczonych wcześniej inhibitorami układu dopełniacza				
Odsetek chorych leczonych wcześniej EKU				
Modyfikacja leczenia				
Strategia postępowania w przypadku występowania zdarzeń CAC-BTH				

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (alter, min, max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności / scenariusza	Źródła danych dla wartości parametru
Początek modyfikacji leczenia	Drugie zdarzenie BTH	alter	Pierwsze zdarzenia BTH	Analiza podstawowa: Rozpoczęcie modyfikacji leczenia od drugiego zdarzenia BTH, na podstawie <i>Brodsky 2014</i> . Wartość alter: Modyfikacja leczenia od pierwszego zdarzenia BTH	<i>Brodsky 2014</i>
Odsetek chorych stosujący modyfikację leczenia	[Redacted content]				
Odsetek chorych stosujących skrócony okres dawkowania wynoszący 13 dni					
Odsetek chorych stosujących skrócony okres dawkowania wynoszący 12 dni					
Użyteczności	mapowanie na podstawie <i>Longworth 2014</i> ; wyniki dla obu badań uwzględnione oddzielnie; brak współczynnika regresji dla badanego ramienia (<i>ULT</i>)	alter	Mapowanie <i>McKenzie 2009</i> ; wyniki dla obu badań uwzględnione oddzielnie; brak współczynnika <i>ULT</i>	Analiza podstawowa: Dane z badań klinicznych, mapowane na podstawie publikacji <i>Longworth 2014</i> , bez uwzględnienia współczynnika <i>ULT</i> (z uwzględnieniem przyrostu użyteczności związanego z mniejszą częstotliwością podawania RAW).	Dane dostarczone przez Zamawiającego, <i>Longworth 2014</i> , <i>McKenzie 2009</i> ; <i>Badanie DCE 2019</i> , <i>Szende 2014</i> , <i>Hout 2014</i>

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (alter, min, max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności / scenariusza	Źródła danych dla wartości parametru
		alter	Mapowanie <i>Longworth 2014</i> ; zagregowane wyniki badań; brak współczynnika ULT	Wartości alter: Testowanie wartości w zależności od algorytmu mapowania, lub agregacji wyników dla obu badań	
		alter	mapowanie na podstawie <i>McKenzie 2009</i> ; zagregowane wyniki badań; brak współczynnika ULT		
Przyrost użyteczności na podstawie DCE					
Parametry kliniczne (skuteczność i bezpieczeństwo)					
Prawdopodobieństwo remisji w cyklu					

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (alter, min, max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności / scenariusza	Źródła danych dla wartości parametru
Prawdopodobieństwa występowania zdarzeń BTH	Tabela 2. - Tabela 5.	alter	Nie uwzględniono modelowania zdarzeń BTH	Analiza podstawowa: prawdopodobieństwa oszacowane na podstawie jednostkowych danych z badań klinicznych. Wartość alter: Testowanie wpływu modelowania zdarzeń BTH na wyniki analizy	
Parametr zmniejszenia ryzyka występowania pierwotnego przełomu hemolitycznego C5-BTH (po 26-tygodniach) - dla chorych nieleczonych wcześniej EKU					
Prawdopodobieństwa transfuzji koncentratu krwinek czerwonych	Tabela 8.	alter	Nie uwzględniono transfuzji w modelowaniu	Analiza podstawowa: prawdopodobieństwa oszacowane na podstawie jednostkowych danych z badań klinicznych. Wartość alter: Testowanie wpływu przetoczeń pRBC na wyniki analizy	
Parametry kosztowe					
VAT	8%	n/d	n/d	<i>Ustawa o refundacji</i>	<i>Ustawa o refundacji</i>
Marża hurtowa	5%	n/d	n/d	<i>Ustawa o refundacji</i>	<i>Ustawa o refundacji</i>

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (alter, min, max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności / scenariusza	Źródła danych dla wartości parametru
Koszt fiołki o zawartości 300 mg EKU (PLN)					
Koszt podania leku - infuzji dożyłnej (PLN)	486,72	alter	108,16	Analiza podstawowa: wycena świadczenia hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu lub hospitalizacja związana z wykonaniem programu Wartość alternatywna: wycena świadczenia przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	Zarządzenie programy lekowe
Koszt jednostki koncentratu krwinek czerwonych (PLN)	288,61	min	185,75	Analiza podstawowa: wycena produktu rozliczeniowego przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z krwi pełnej Wartość min: koncentrat krwinek czerwonych z krwi pełnej Wartość max: suma wyceny produktu rozliczeniowego przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z aferezy oraz dodatkowych opłat określonych w Rozporządzeniu	Zarządzenie leczenie szpitalne, Rozporządzenie MZ w sprawie określenia wysokości opłat za krew
		max	644,14		

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (alter, min, max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności / scenariusza	Źródła danych dla wartości parametru
Koszt podania koncentratu krwinek czerwonych (PLN)	269,64	alter	0	Analiza podstawowa: Zgodnie z wyceną produktu rozliczeniowego <i>hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin</i> Wartość alternatywna: założenie, że przetoczenie krwi odbywa się w ramach kosztów podania leków	Zarządzenie leczenie szpitalne

*alter - wartość alternatywna, min - minimalna, max - maksymalna

W poniższej tabeli zebrano uwzględnione w ramach analizy wrażliwości parametry oraz scenariusze.

Tabela 26.
Parametry oraz scenariusze uwzględnione w analizie wrażliwości

Nr scenariusza	Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna)	
<i>n/a</i>	<i>Wartość z analizy podstawowej</i>	<i>n/d</i>	<i>n/d</i>	<i>n/d</i>
1.	Horyzont czasowy	Dożywni	alter	14 lat

Nr scenariusza	Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna)	
2.	Stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych	alter	0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych
3.	Średni wiek wejścia do modelu - chorzy nieleczeni wcześniej inhibitorami układu dopełniacza (lata)	45,5	min	43,5
4.	Średni wiek wejścia do modelu - chorzy nieleczeni wcześniej inhibitorami układu dopełniacza (lata)	45,5	max	47,5
5.	Średni wiek wejścia do modelu - chorzy leczeni wcześniej EKU (lata)	47,7	min	45,7
6.	Średni wiek wejścia do modelu - chorzy leczeni wcześniej EKU (lata)	47,7	max	49,7
7.	Liczba dni w cyklu z objawami przełomu hemolitycznego spowodowanego niską aktywnością EKU pod koniec 2-tygodniowego okresu między podaniem leku			
8.	Liczba dni w cyklu z objawami przełomu hemolitycznego spowodowanego niską aktywnością EKU pod koniec 2-tygodniowego okresu między podaniem leku			
9.	Współczynnik śmiertelności chorych z przełomem hemolitycznym względem populacji generalnej			
10.	Odsetek chorych stosujący modyfikację leczenia			
11.	Odsetek chorych stosujący modyfikację leczenia			
12.	Odsetek chorych nieleczonych wcześniej inhibitorami układu dopełniacza			
13.	Odsetek chorych nieleczonych wcześniej inhibitorami układu dopełniacza			
14.	Prawdopodobieństwo spontanicznej remisji w cyklu			
15.	Koszt podania leku - infuzji dożylniej (PLN)	486,72	alter	108,16

Nr scenariusza	Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna)	
16.	Koszt jednostki koncentratu krwinek czerwonych (PLN)	288,61	alter	185,75
17.	Koszt jednostki koncentratu krwinek czerwonych (PLN)	288,61	max	644,14
18.	Koszt podania koncentratu krwinek czerwonych (PLN)	269,64	alter	0,00
19.	Metoda szacowania użyteczności	mapowanie na podstawie Longworth 2014; wyniki dla obu badań uwzględnione oddzielnie;	alter	Mapowanie McKenzie 2009; wyniki dla obu badań uwzględnione oddzielnie; brak współczynnika ULT
20.	Metoda szacowania użyteczności	mapowanie na podstawie Longworth 2014; wyniki dla obu badań uwzględnione oddzielnie;	alter	mapowanie na podstawie McKenzie 2009; zagregowane wyniki badań; brak współczynnika ULT
21.	Metoda szacowania użyteczności	mapowanie na podstawie Longworth 2014; wyniki dla obu badań uwzględnione oddzielnie;	alter	Mapowanie McKenzie 2009; zagregowane wyniki badań; brak współczynnika ULT
22.	Przyrost użyteczności na podstawie DCE			
23.	Uwzględnienie BTH w modelowaniu	tak	alter	nie
24.	Parametr zmniejszenia ryzyka występowania pierwotnego C5-BTH (po 26-tygodniach) - dla chorych nieleczonych wcześniej ECU	tak	alter	nie
25.	Uwzględnienie transfuzji krwi w modelowaniu	tak	alter	nie
26.	Koszty leczenia zdarzeń BTH	Uwzględniony	alter	Nieuwzględniony
27.	Modyfikacja leczenia	Zmiana interwałów dawkowania	alter	Podwyższenie dawki
28.	Strategia postępowania w przypadku występowania zdarzeń CAC-BTH	Jednorazowa zmiana interwału dawkowania	alter	Jednorazowe podwyższenie dawki

Nr scenariusza	Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna)	
29.	Początek modyfikacji leczenia	Drugie zdarzenie BTH	alter	Pierwsze zdarzenia BTH
30.	Dostosowanie użyteczności do wieku chorego	tak	alter	nie
31.	Dostosowanie użyteczności do populacji generalnej	tak	alter	nie
32.	Możliwość wystąpienia spontanicznej remisji	tak	alter	nie

10. Wyniki analizy

10.1. Analiza kosztów-użyteczności

Podstawowymi wynikami analizy kosztów-użyteczności są inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) oraz cena progowa wnioskowanej technologii medycznej.

[Redacted content]

Tabela 27.

[Redacted table content]

Tabela 28.

[Redacted table content]

DODATKOWE WYNIKI – STRATYFIKACJA NA KOHORTY

Wyniki analizy przedstawiono także w rozbiciu na trzy rozpatrywane kohorty, tj. chorych nieleczonych wcześniej ekulizumabem, chorych leczonych wcześniej ekulizumabem ze standardowymi interwałami dawkowania oraz chorych ze zmodyfikowanymi interwałami dawkowania. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 29.

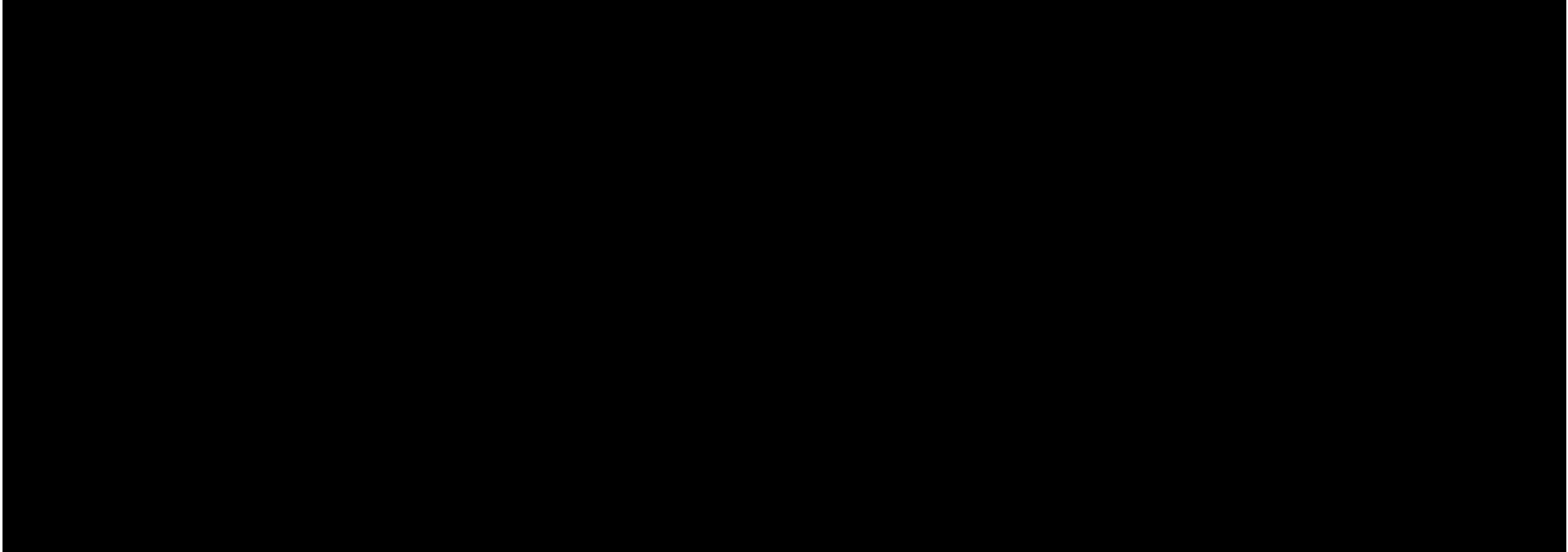
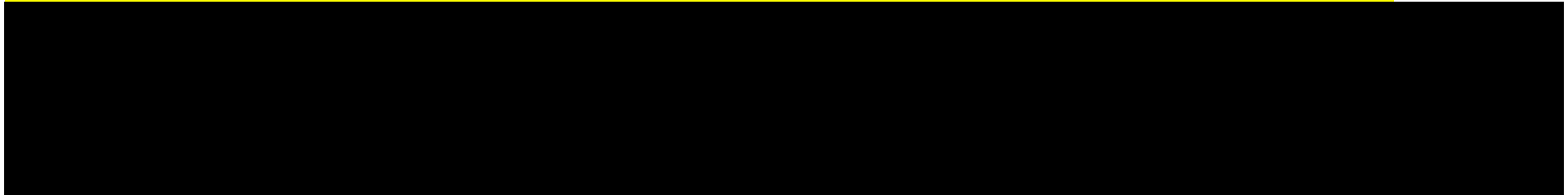
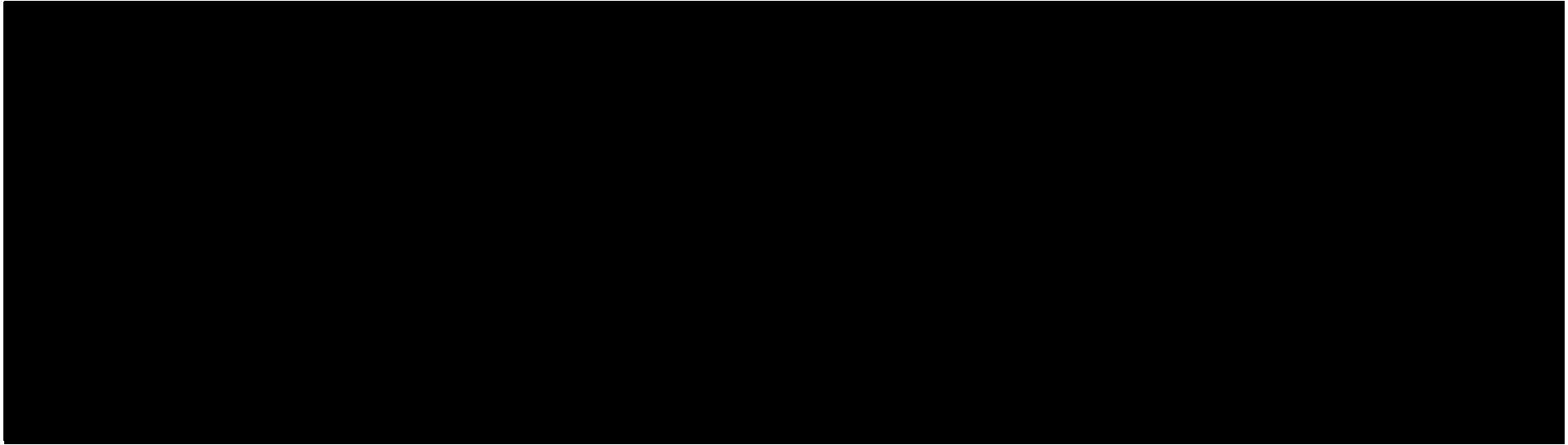
A large black rectangular redaction box covering the entire content of Table 29.

Tabela 30.

A large black rectangular redaction box covering the entire content of Table 30.



DODATKOWE WYNIKI – PORÓWNANIE KOSZTÓW RAW vs EKU

Tabela 31.

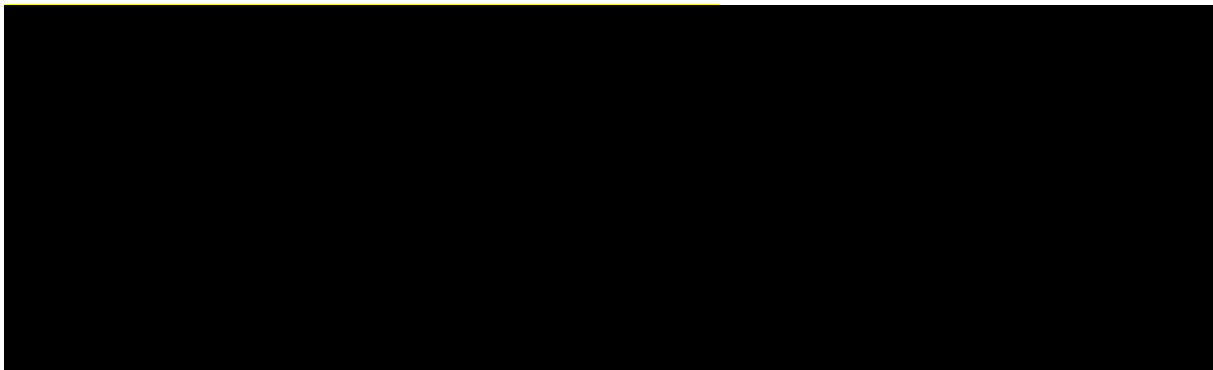
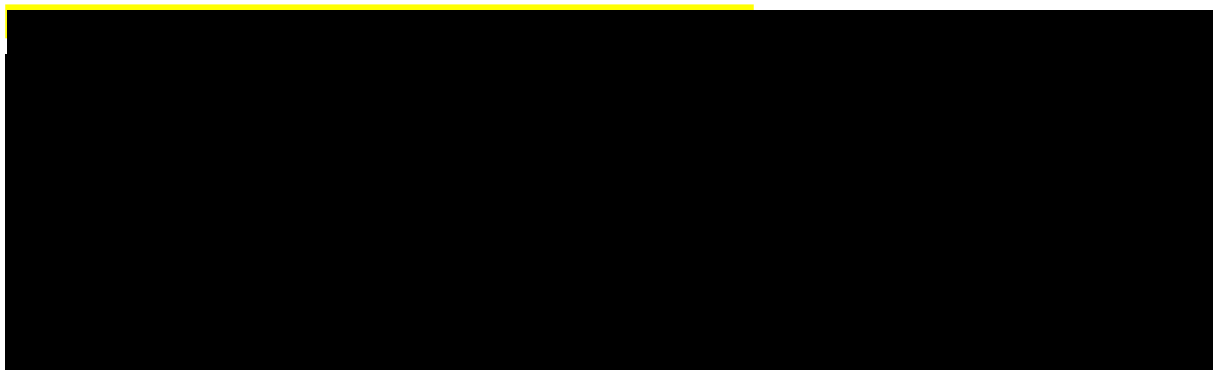


Tabela 32.



10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

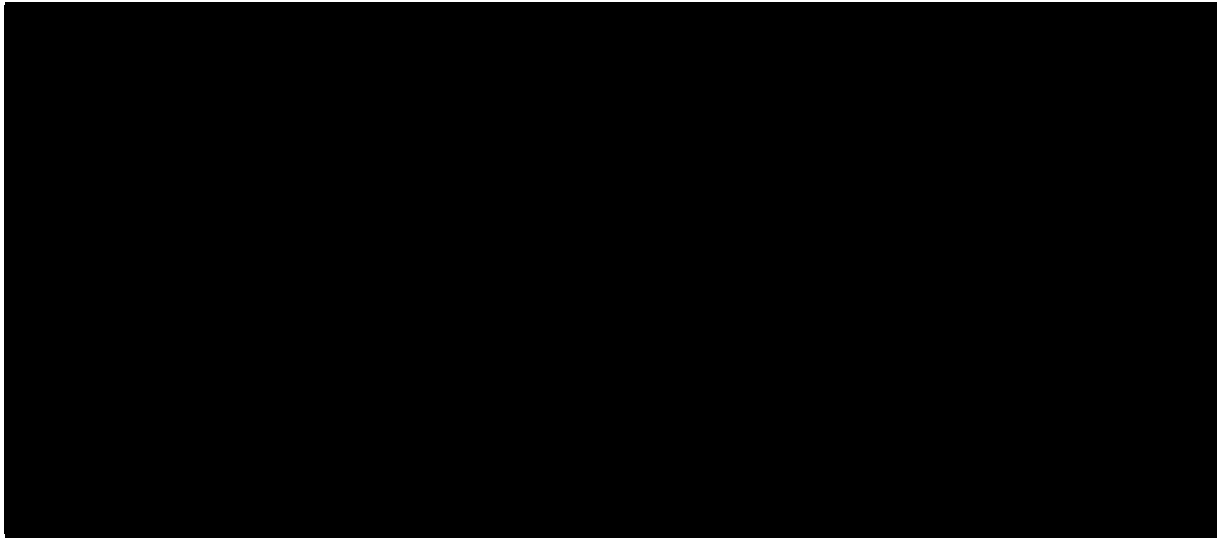
Zakres zmienności kosztów oraz wyników zdrowotnych został określony w ramach wyników generowanych przez model w przypadku doboru alternatywnych wartości parametrów wykorzystanych w analizie. Parametry te określono w analizie wrażliwości oraz analizie scenariuszy i wymieniono je w rozdziale 9. (w zestawieniu kosztów i konsekwencji nie uwzględniono zmiany stopy dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych⁹)

⁹ przyjęto, że parametr ten ma na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwia zinterpretowanie rzeczywistej niepewności oszacowania wyników

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej (wyniki dla rozpatrywanych perspektyw są zbieżne).

Tabela 33.

Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną



11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy


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

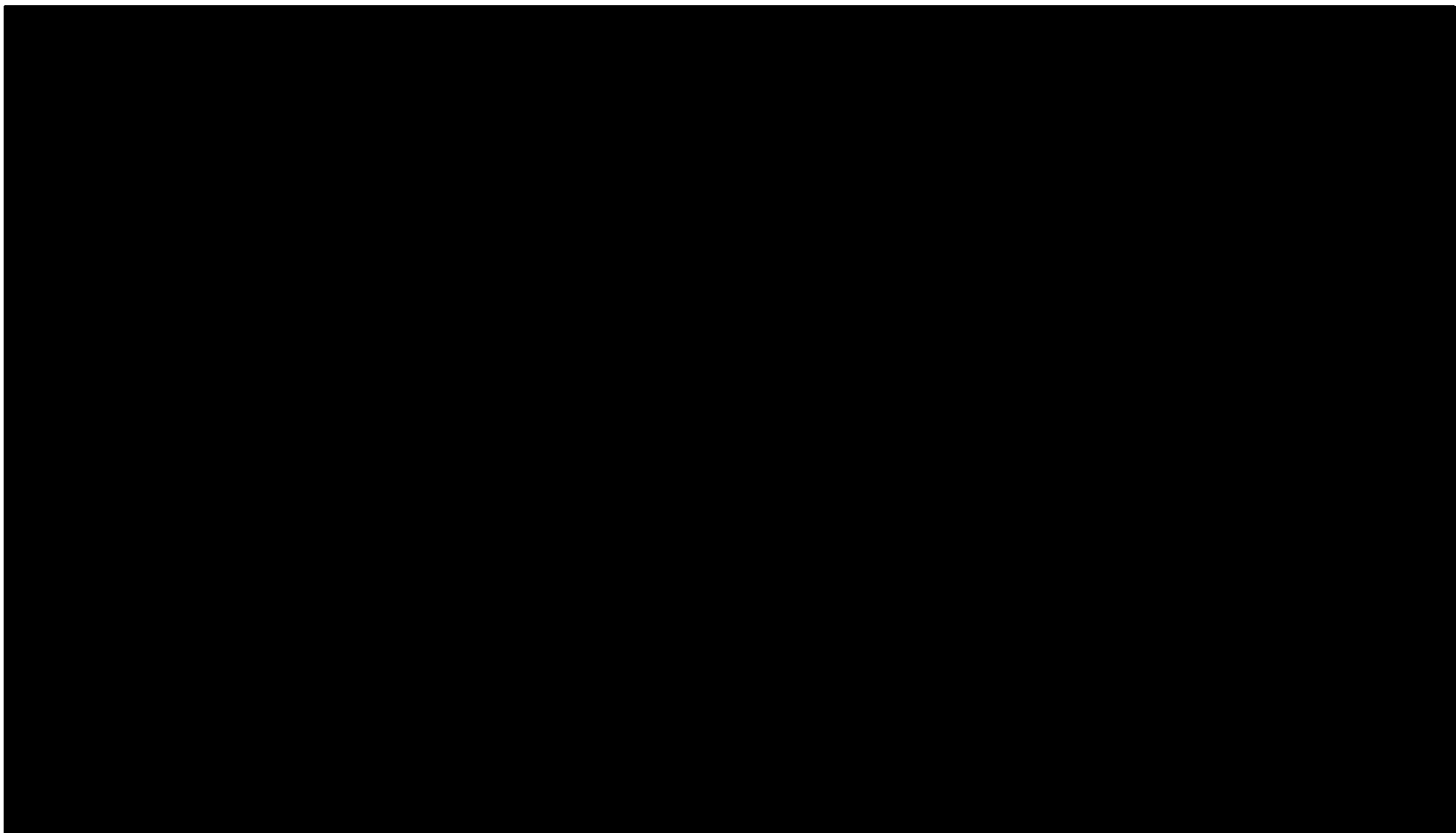
W ramach analizy wrażliwości wykonano również analizę scenariuszy, w przypadku której testowano alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów lub też testowano przyjmowanie alternatywnych wartości przez wiele parametrów jednocześnie.

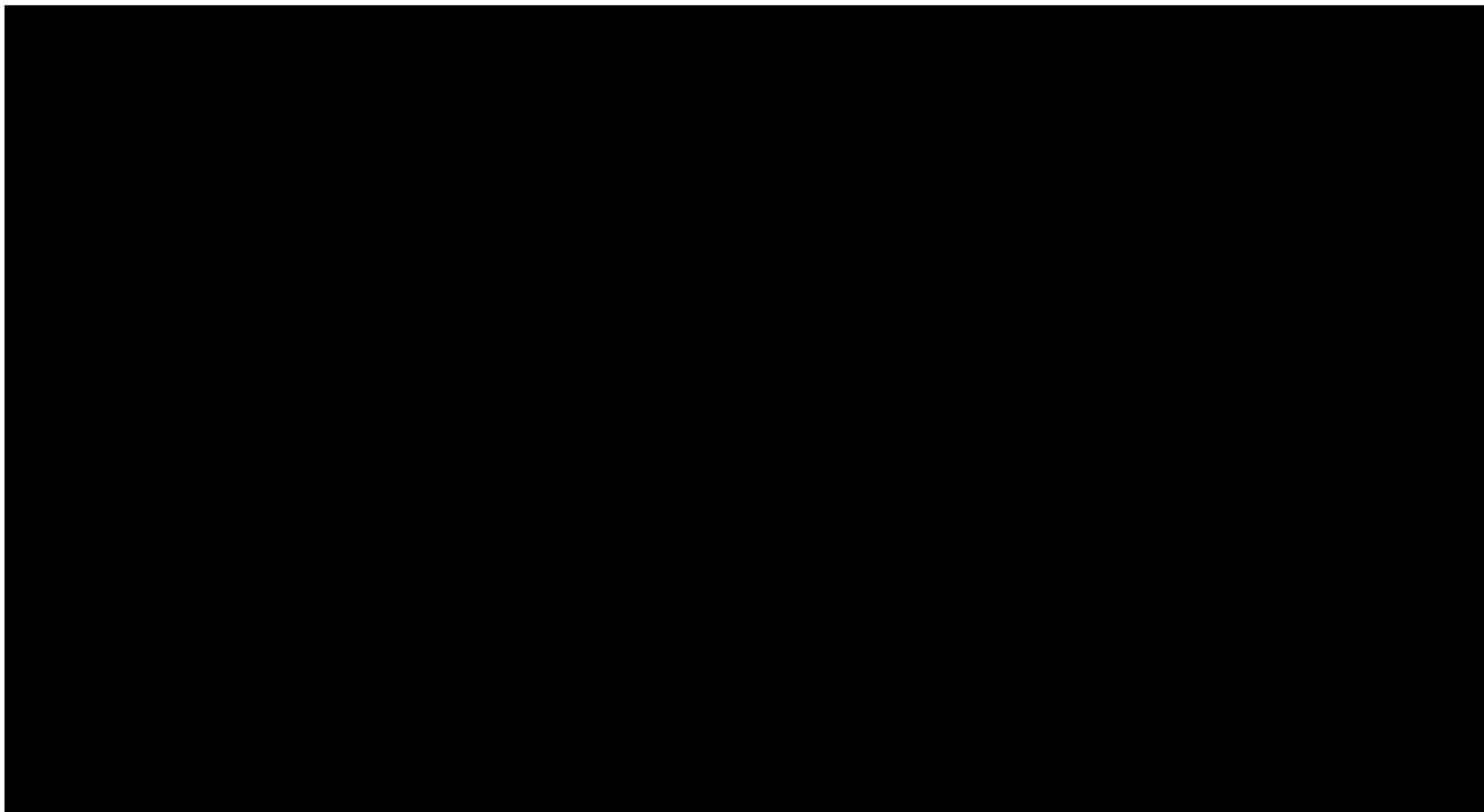
Parametry użyte w jednokierunkowej analizie wrażliwości oraz warianty testowane w analizie scenariuszy, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności, wskazano w rozdziale 9.

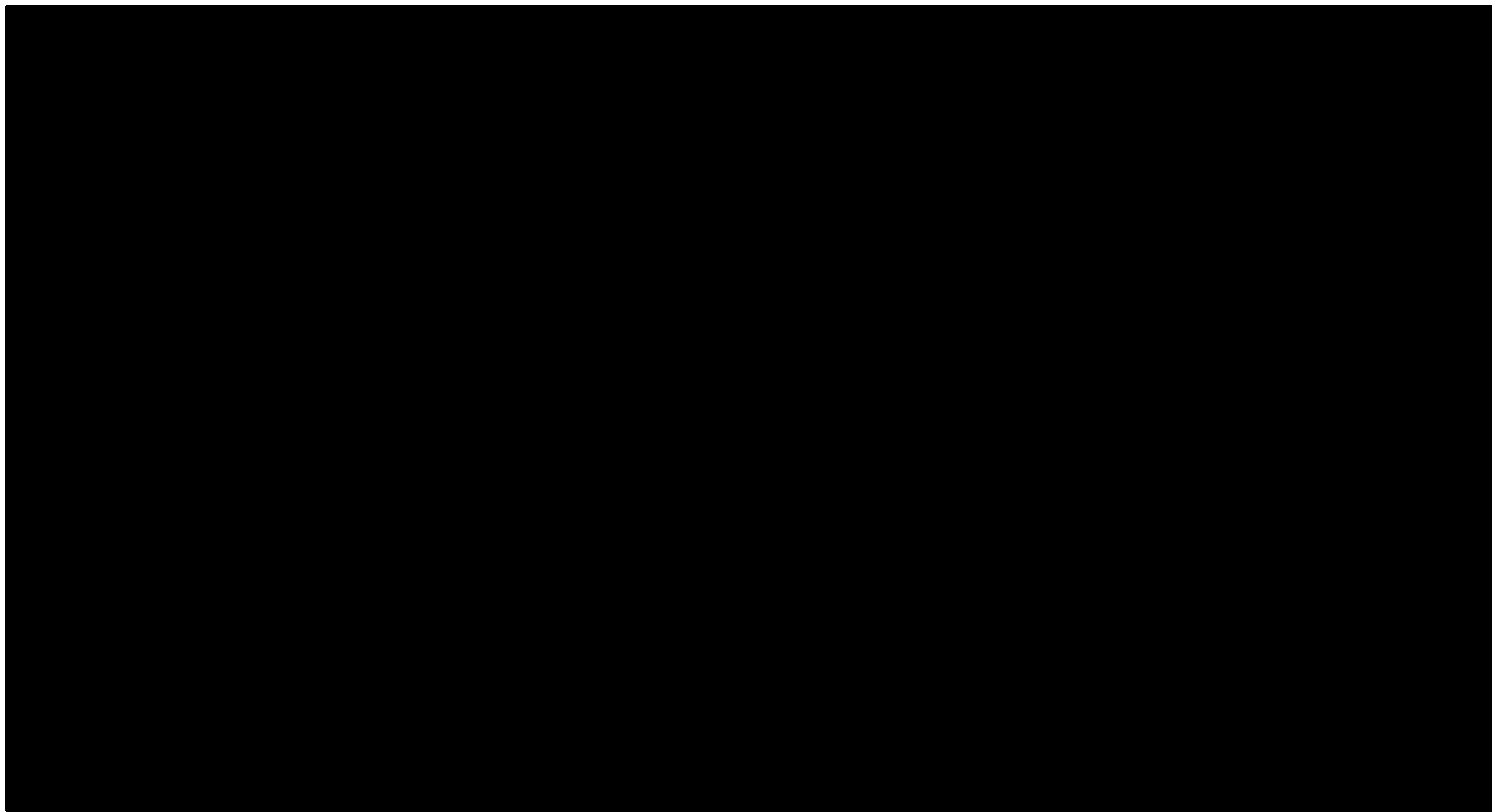
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 34.









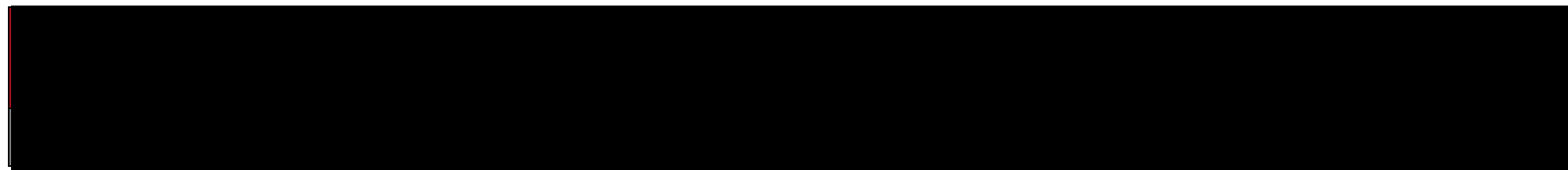
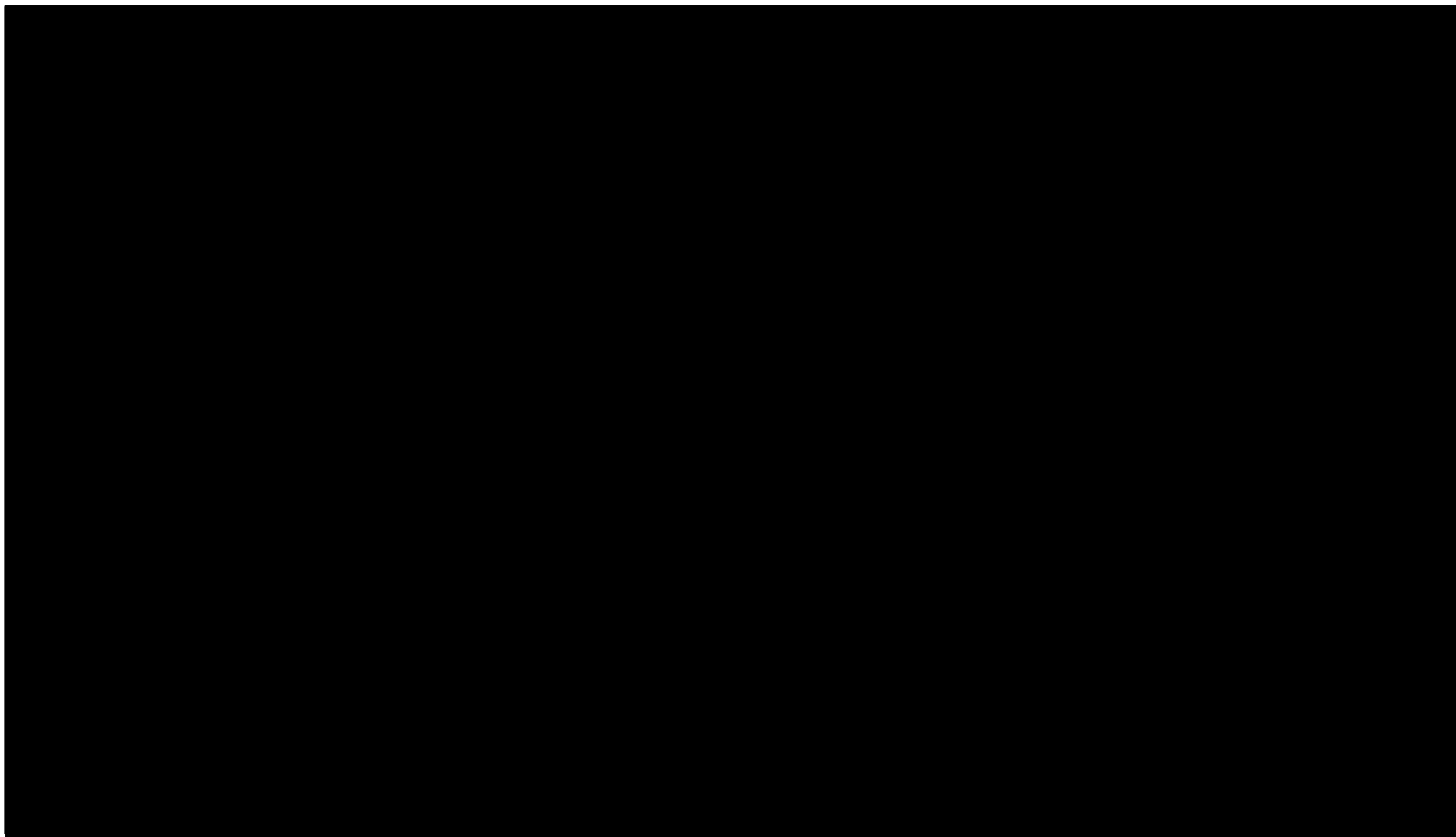
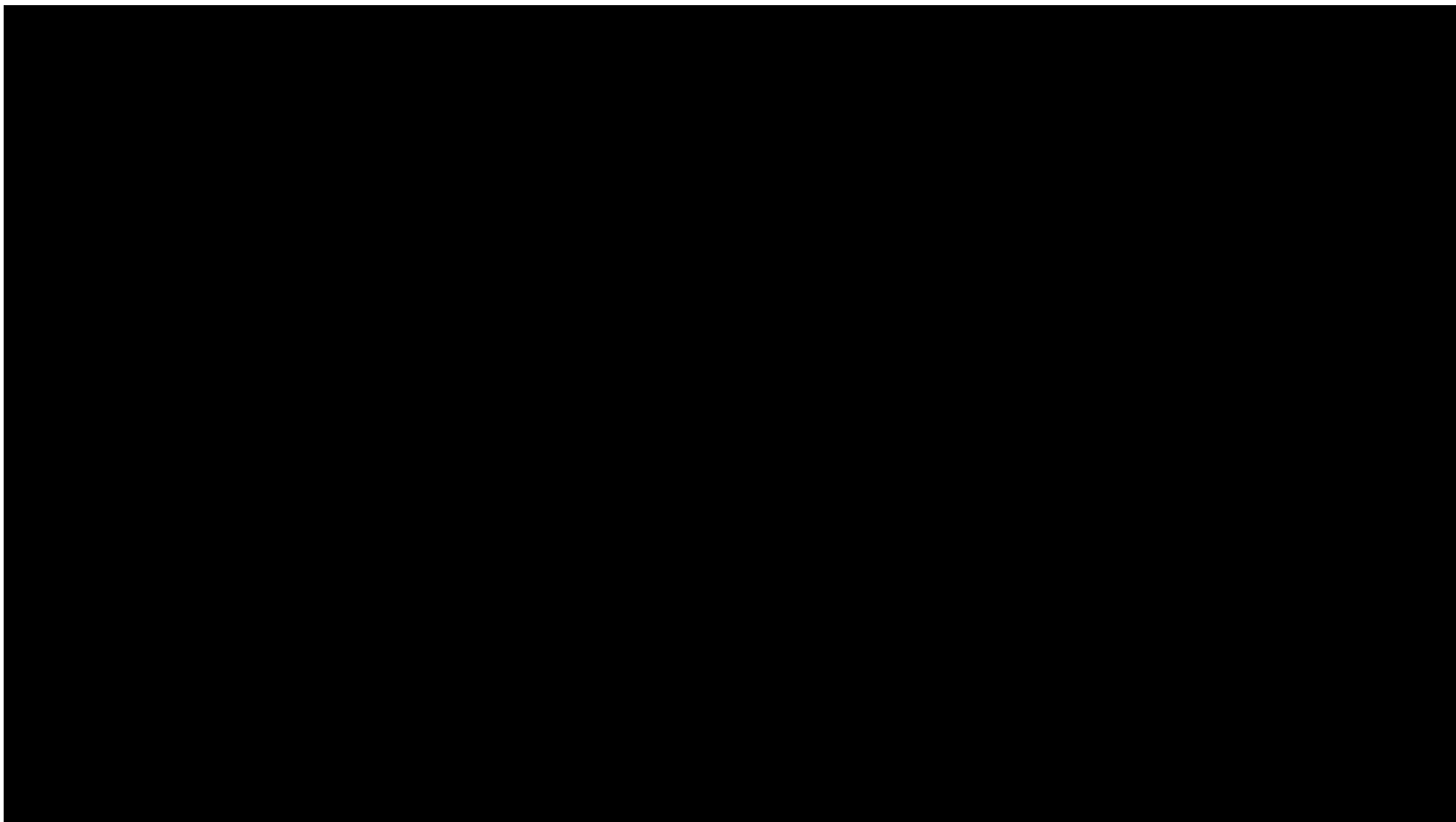
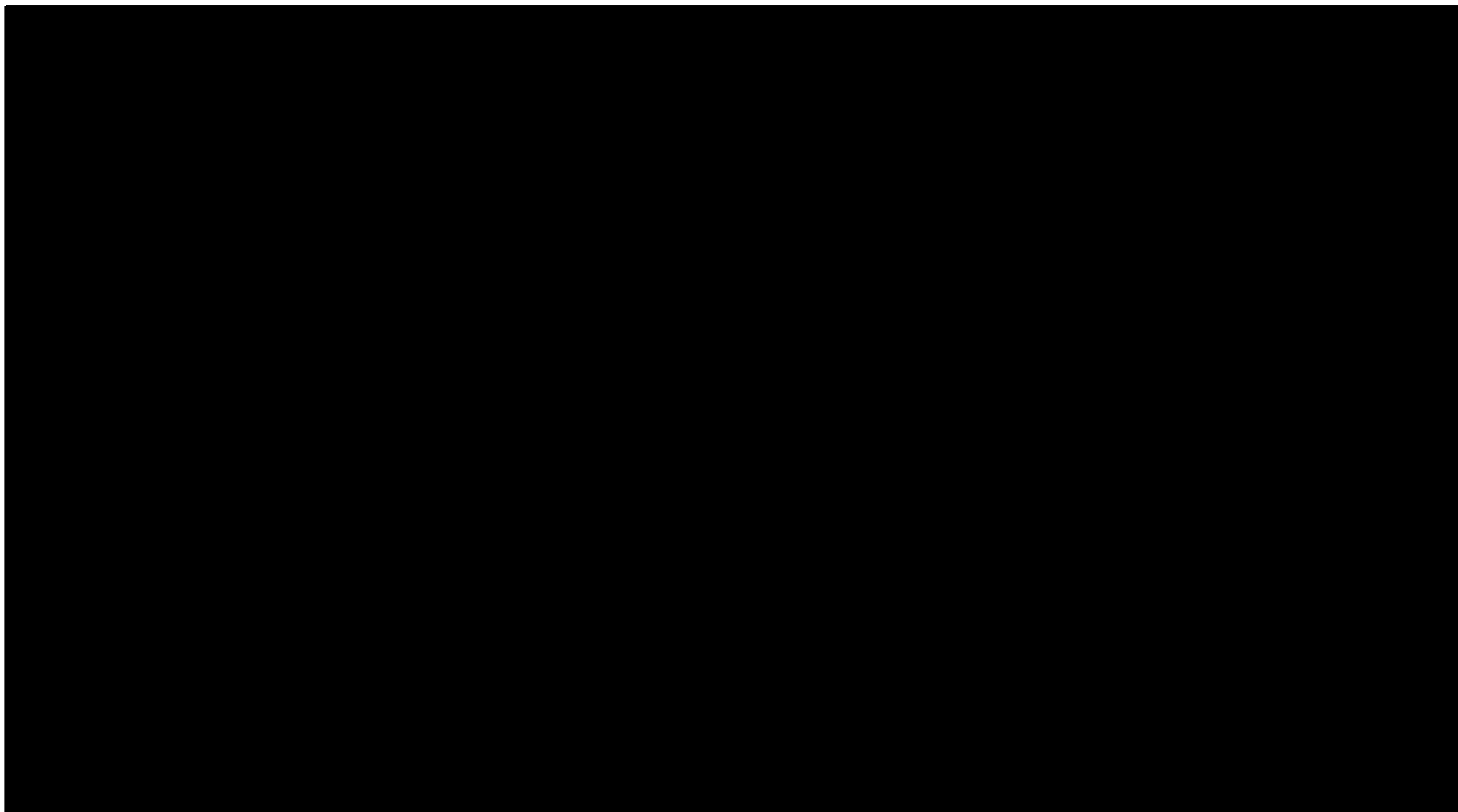


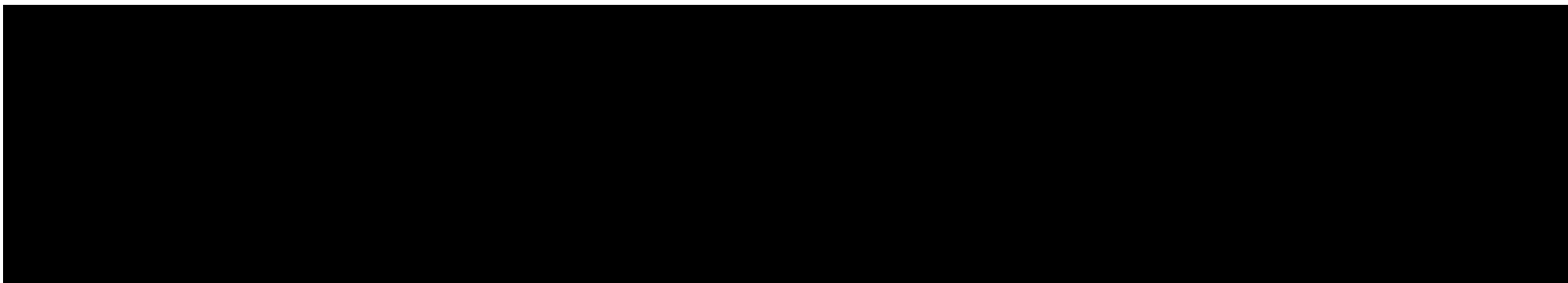
Tabela 35.

A large black rectangular redaction covering the entire table content, leaving only the caption visible.









[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]






[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

W celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy przeprowadzono również wielokierunkową analizę wrażliwości. Uwzględniono w niej parametry, które mają największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej.

Zmienne użyte w wielokierunkowej analizie wrażliwości wraz z parametrami uwzględnionych rozkładów do modelowania zmienności, wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 36.
Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości

Zmienna	Rozkład	Parametry rozkładu		Źródło danych
		Średnia	Błąd standardowy	
Średni wiek wejścia do modelu - chorzy nieleczeni wcześniej inhibitorami układu dopełniacza (lata) – populacja dorosłych chorych	Normalny	45,5	1,00	Lee 2019
Średni wiek wejścia do modelu - chorzy leczeni wcześniej EKU (lata) - populacja dorosłych chorych	Normalny	47,7	1,02	Kulasekararaj 2019
Wartości prawdopodobieństw przejść między stanami w modelu	Beta	Wyliczane są wartości parametry alfa i beta w zależności od wartości prawdopodobieństwa i błędu standardowego		ALXN1210-PNH-301 oraz ALXN1210-PNH-302
				
Prawdopodobieństwa transfuzji koncentratu krwinek czerwonych w zależności od wystąpienia BTH	Gamma	Wyliczane są wartości parametry alfa i beta w zależności od wartości prawdopodobieństwa i błędu standardowego		ALXN1210-PNH-301 oraz ALXN1210-PNH-302
Liczba przetoczonych jednostek czerwonych krwinek w zależności od wystąpienia BTH	Gamma	Wyliczane są wartości parametry alfa i beta w zależności od wartości jednostek i błędu standardowego		ALXN1210-PNH-301 oraz ALXN1210-PNH-302
Prawdopodobieństwo spontanicznej remisji w cyklu 2-tygodniowym	Beta	0,06%	0,28%	Hillmen 1995

Zmienna	Rozkład	Parametry rozkładu		Źródło danych
		Średnia	Błąd standardowy	
Użyteczności stanów zdrowia	Beta	Wyliczane są wartości parametry alfa i beta w zależności od wartości użyteczności i błędu standardowego		ALXN1210-PNH-301 oraz ALXN1210-PNH-302, Hout 2014, Szende 2014
Obniżki użyteczności związane z wystąpieniem BTH	Gamma	Wyliczane są wartości parametry alfa i beta w zależności od wartości obniżki użyteczności i błędu standardowego		ALXN1210-PNH-301 oraz ALXN1210-PNH-302
Obniżki użyteczności związane z transfuzją krwi	Gamma	Wyliczane są wartości parametry alfa i beta w zależności od wartości obniżki użyteczności i błędu standardowego		ALXN1210-PNH-301 oraz ALXN1210-PNH-302
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wartości przyjmowane przez większość parametrów modelowano przy wykorzystaniu rozkładu Beta lub Gamma. Parametrami tych rozkładów w niniejszej analizie są średnia (wartość użyta w analizie podstawowej) oraz błąd standardowy. W przypadku danych związanych z prawdopodobieństwami oraz użytecznościami (tj. osiągnięciem wartości z ograniczonego przedziału np. 0 do 1) wybrano rozkład Beta, w przypadku obniżek lub przyrostów użyteczności rozkład Gamma, natomiast w dla zasobów rozkład Gamma.

Wartości przyjmowane przez zmienne modelowano także przy użyciu rozkładu normalnego. Wykorzystano tutaj twierdzenie, że średnia wartość wielu zmiennych losowych ma rozkład normalny. Parametrami tego rozkładu są: średnia (wartość użyta w analizie podstawowej) oraz odchylenie standardowe.

Dla tak określonych rozkładów parametrów przeprowadzono tysiąc symulacji metodą Monte Carlo (przy użyciu programu MS Excel).

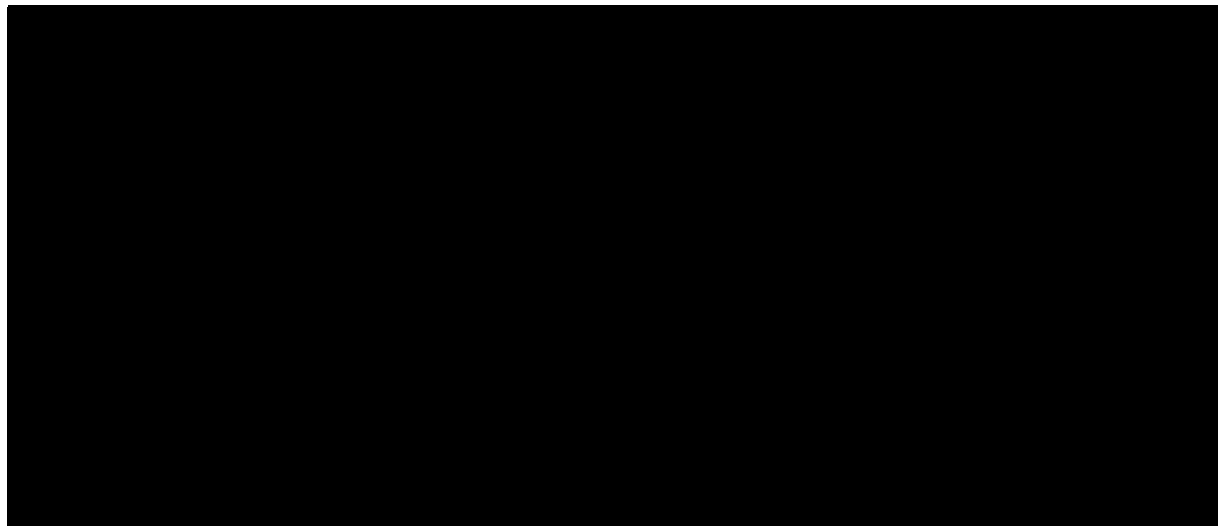
12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

Średnie wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości (AWW) wykazały możliwość wystąpienia lepszych efektów zdrowotnych, przy wyższych kosztach, w porównaniu z analizą podstawową.

Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla technologii wnioskowanej i komparatora przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości



12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej i komparatora.

Na powyższym wykresie przedstawiono rozkład możliwych wyników dla parametru ICUR, będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 1 000 symulacji.

Rysunek 4.

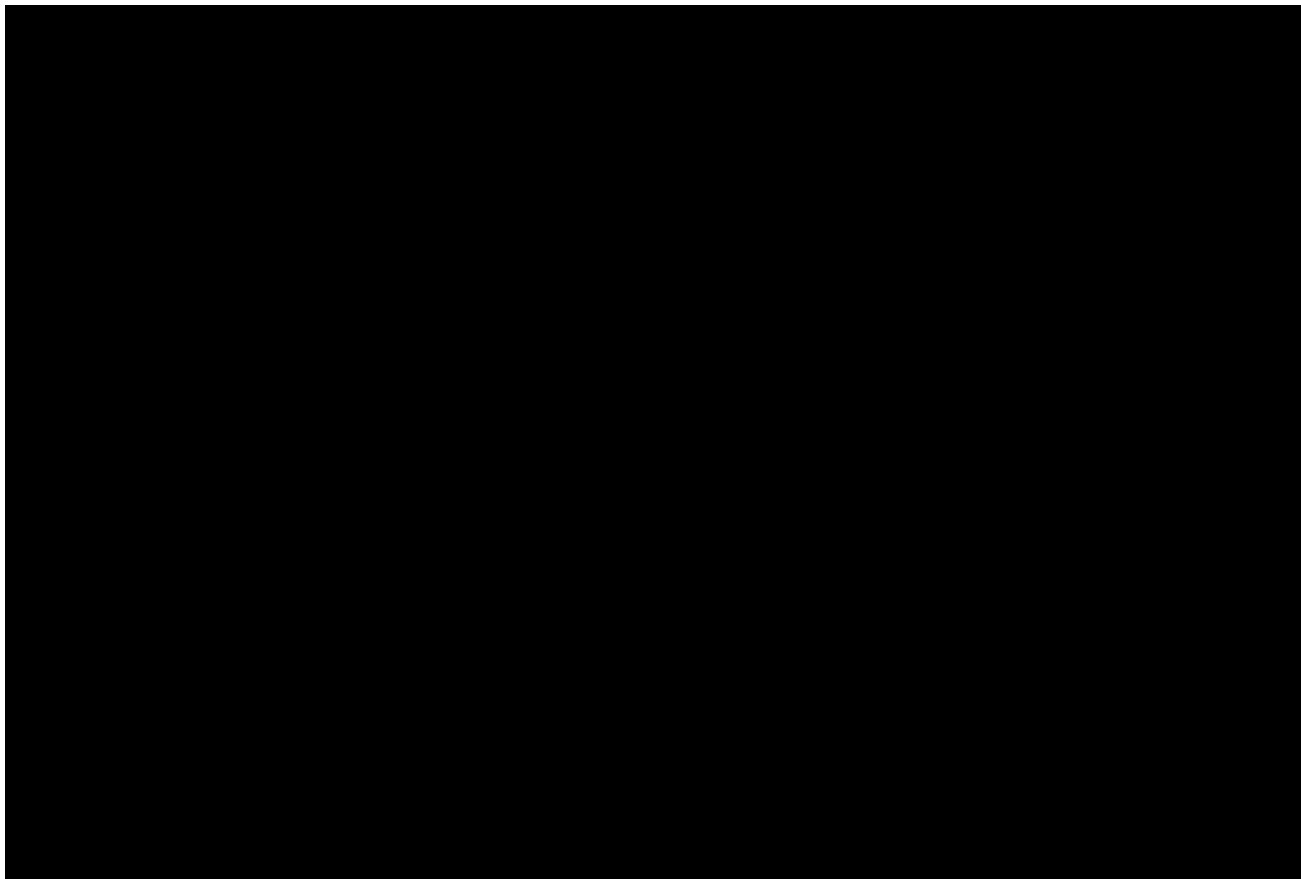


Na poniższych rysunkach przedstawiono krzywe opłacalności (CEAC), określające z jakim prawdopodobieństwem technologia będzie technologią efektywną kosztowo w perspektywie płatnika publicznego. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Rysunek 6.



7.



13. Walidacja modelu

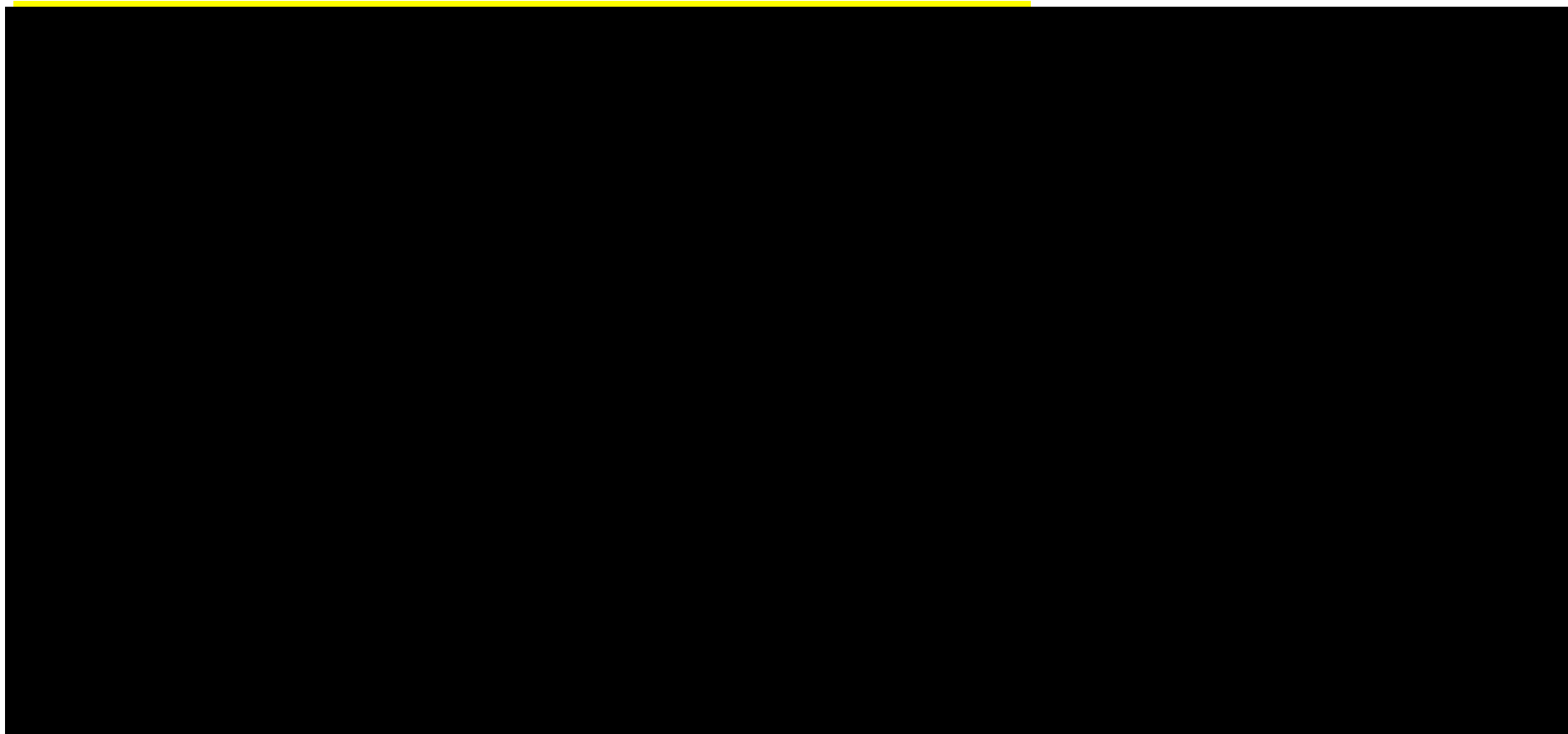
W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza scenariuszy oraz analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 11.

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

13.1. Walidacja wewnętrzna

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

Tabela 38.



W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu. Dla rozpatrywanych kohort chorych (chorzy nieleczeni wcześniej inhibitorami układu dopełniacza oraz chorzy stabilni klinicznie po stosowanej wcześniej terapii EKU) leczonych jedną z porównywanych technologii medycznych (RAW lub EKU) rozważono następujące równanie:

- odsetek chorych w stanie xBTH + odsetek chorych w stanie C5-BTH + odsetek chorych w stanie CAC-BTH + odsetek chorych w stanie C5-BTH→xBTH + odsetek chorych w stanie C5-BTH→CAC-BTH + odsetek chorych w stanie C5-BTH→C5-BTH + odsetek chorych w stanie C5-BTH→dxBTH + odsetek chorych w stanie dxBTH→CAC-BTH + odsetek chorych w stanie REM + odsetek chorych w stanie PNH-ZGON + odsetek chorych w stanie ZGON.

W ramach walidacji wszystkie powyższe równania zostały spełnione.

13.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku odnaleziono 1 analizę ekonomiczną [O'Connell 2020], w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji. Wyniki oraz omówienie odnalezionej analizy ekonomicznej przedstawiono w dyskusji (rozdział 16).

13.3. Walidacja zewnętrzna

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

Skuteczność kliniczna rawulizumabu względem ekulizumabu została oceniona dla dwóch grup chorych, tj. chorych uprzednio nieleczonych inhibitorem dopełniacza oraz chorych leczonych wcześniej ekulizumabem. Metodyka szacowania prawdopodobieństw występowania przełomów hemolitycznych w niniejszej analizie nie może być porównana bezpośrednio z wynikami długoterminowych badań, ze względu na stratyfikację chorych pod względem historii

C5-BTH oraz uwzględnienie zdarzeń BTH (z okresu od 27. od 52. tygodnia badania) w ramieniu rawulizumabu przez chorych, którzy w okresie randomizacji stosowali ekulizumab. Analiza długoterminowych badań klinicznych (z okresem obserwacji 52. tygodni) pozwala stwierdzić, że żaden przypadek BTH u chorych z grupy przyjmującej rawulizumab nie był związany ze stężeniem wolnego C5 $\geq 0,5$ $\mu\text{g/ml}$ (C5-BTH). Można zatem przypuszczać, iż na podstawie dostępnych dowodów naukowych, efekt terapeutyczny uzyskany w wyniku stosowania RAW utrzymuje się w długim okresie, co daje podstawę do przyjęcia w modelu stałego, niskiego prawdopodobieństwa występowania przełomów hemolitycznych związanych ze stanem pobudzenia aktywności układu dopełniacza (CAC-BTH) oraz zerowego prawdopodobieństwa występowania przełomów C5-BTH.

Wykazano także, że wyniki oszacowań prawdopodobieństw transfuzji z wykorzystaniem metodologii opartej na wykorzystaniu danych jednostkowych (opisane w rozdziale 7.3) są spójne z odsetkami uniknięcia transfuzji przedstawionymi dla badań klinicznych w *Analizie klinicznej*, dla 26. tygodnia obserwacji.

14. Ograniczenia i założenia

W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywotni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości.

Przyjęcie parametrów klinicznych (wiek, masa ciała dla wieku) dla dorosłych chorych na podstawie badań *ALXN1210-PNH-301* oraz *ALXN1210-PNH-302* (wiek) oraz danych na podstawie ankiety dla populacji brytyjskiej (masa ciała) związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce.

Sposób leczenia dorosłych chorych na PNH został określony na podstawie *Badania kwestionariuszowego* przeprowadzonego wśród polskich ekspertów klinicznych – wyodrębniono 3 kohorty chorych. Przyjęte w niniejszej analizie założenia na podstawie ankiet, tj. charakter możliwych modyfikacji leczenia (zarówno wykorzystany do uwzględnienia kohorty trzeciej – ze stałym zmodyfikowanym interwałem leczenia ekulizumabem, jak i możliwych modyfikacji leczenia dla pozostałych kohort – postępowania w przypadku występujących zdarzeń BTH), mogą wiązać się w ograniczeniami związanymi ze zróżnicowaniem odpowiedzi

przedstawionym przez ekspertów klinicznych oraz kwestie interpretacyjne wskazanych przez ekspertów danych.

Prawdopodobieństwa występowania zdarzeń BTH oraz występowania transfuzji koncentratu krwinek czerwonych zostały określone na podstawie jednostkowych danych z badań klinicznych - *ALXN1210-PNH-301* oraz *ALXN1210-PNH-302*. W przypadku doboru prawdopodobieństw posłużono się zestawem danych z różnych okresów. Pomimo niezrównoważonej próbki danych (chorzy, którzy w okresie randomizacyjnym przyjmowali ekulizumab, w okresie przedłużonym stosowali rawulizumab) takich założeń dokonano ze względu na brak wystarczającej liczby danych, pozwalających na określenie wiarygodnych parametrów wejściowych związanych z rozważanymi prawdopodobieństwami. Ponadto dla uwzględnionych kohort chorych nieleczonych wcześniej inhibitorami dopełniacza, zróżnicowanych wstępną modyfikacją interwałów leczenia (tj. kohorty 2 oraz 3), uwzględniono zbliżoną skuteczność leczenia, tj. przyporządkowano te same dane dotyczące występowania przełomów hemolitycznych (za wyjątkiem ryzyka występowania zdarzeń C5-BTH, które powinno być kontrolowane poprzez modyfikację leczenia) oraz transfuzji, jakości życia, a także charakterystykę chorych. Dodatkowo, w analizie podstawowej, dla kohorty chorych nieleczonych wcześniej ekulizumabem, założono ekstrapolację wyników występowania pierwotnego przełomu hemolitycznego C5-BTH od 26. tygodnia leczenia, w oparciu o dane dotyczące prawdopodobieństw dla kohorty leczonych wcześniej ekulizumabem. Wiąże się to z pewnym ograniczeniem, gdyż w nie wszyscy chorzy w badaniu mieli dokładnie 6-miesięczną historię leczenia. Prawdopodobieństwo występowania spontanicznej remisji zostało określone na podstawie danych literaturowych – *Hillmen 1995*. W analizie podstawowej założono, że występowanie zdarzeń BTH nie łączy się ze zwiększoną śmiertelnością wśród chorych.

Na podstawie danych jednostkowych ze wskazanych we wcześniejszym akapicie badań oszacowano jakość życia. Przy wykorzystaniu algorytmu mapowania *Longworth 2014* oraz dodatkowych danych literaturowych (*Szende 2004*), wykorzystując wybrany model regresyjny oszacowano użyteczności dla stanów wyróżnionych w modelu. Uwzględniono także przyrost użyteczności rawulizumabu względem ekulizumabu związane z mniejszą częstotliwością podawania leku [REDACTED]

[REDACTED] Przy czym zaznaczyć należy, że założona konserwatywnie wartość nie jest odzwierciedleniem dokładnej praktyki klinicznej w Polsce, gdyż ankiety zostały wykonane w warunkach brytyjskich, w których analizowane leki podawane są drogą i.v. w warunkach domowych.

W analizie przyjęto, że koszt diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia będzie identyczny w przypadku leczenia wnioskowaną technologią i komparatorem, a koszt kwalifikacji do programu lekowego, z uwagi na marginalne znaczenie, będzie kosztem nieróżniącym uwzględniany zarówno dla chorych nieleczonych jak i leczonych wcześniej ekulizumabem, przy zmianie leczenia na RAW (czyli w ramieniu RAW, dla kohorty 2 i 3).

Koszt podania leków został oszacowany na podstawie *Zarządzenia programy lekowe*. Świadczenie w analizie podstawowej zostało określone na podstawie rozliczonych produktów przedstawionych w *Sprawozdanie z działalności za IV kwartał 2021 roku*.

Wykorzystanie zasobów związanych z przetoczeniami (liczba przetoczonych jednostek pRBC) oraz leczeniem zdarzeń związanych z występowaniem przełomów hemolitycznych może nie odzwierciedlać dokładnie praktyki klinicznej w Polsce, gdyż dane zostały oparte na badaniach klinicznych (w przypadku transfuzji) lub mieszanych źródłach – opiniach eksperckich z Polski oraz Wielkiej Brytanii (w przypadku brakujących zasobów w leczeniu BTH założono uwzględnienie danych z modelu globalnego). Koszty przetoczeń oraz produktów krwi, a także koszty leczenia zdarzeń związanych z występowaniem przełomów hemolitycznych oparto na *Zarządzeniu leczenie szpitalne* oraz *Zarządzeniu ambulatoryjna opieka specjalistyczna*.

Założono, że wycena kosztu oparta na zarządzeniach będzie szacowana z wyceną punktu określoną na podstawie *Informatora NFZ* lub w przypadku projektu programu lekowego *Leczenia nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH)* z założeniem o wartości punktu – 1 PLN.

Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni.

15. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalności stosowania rawulizumabu względem ekulizumabu w leczeniu chorych na napadową nocną hemoglobinurię. Wykorzystano technikę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności.

[REDAKTOWANE]

Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie *Wykazu leków refundowanych* oraz odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnym horyzoncie czasowym.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

16. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 17.2. W przeglądzie odnaleziono jedną publikację w formie pełnego tekstu: *O'Connell 2020*.

Dostępna publikacja przedstawia analizę kosztów-użyteczności porównującej stosowanie rawulizumabu z ekulizumabem u dorosłych chorych na napadową nocną hemoglobinurię z perspektywy płatnika amerykańskiego. Dane kliniczne użyte w modelu bazowały na dwóch randomizowanych, 26 tygodniowych badaniach fazy III nad rawulizumabem i ekulizumabem. Wynik analizy podstawowej to inkrementalna wartość QALY równa 1,67 oraz inkrementalna wartość kosztów całkowitych równa -1 673 465 USD (-7 137 496 PLN¹⁰), co pokazuje dominację terapii rawulizumabem względem ekulizumabu (większy wynik QALY oraz mniejsze

¹⁰ Biorąc pod uwagę kurs wymiany walut z dnia 31.05.2022 publikowany przez Narodowy Bank Polski: 1 USD = 4,2651 PLN

koszty). Twórcy publikacji opisali analizę, w której do modelowani włączono dwie kohorty chorych: chorzy wcześniej nieleczeni ekulizumabem oraz chorych przyjmujący ekulizumab w standardowych dawkach. Różnica polegająca na wyższej wartości inkrementalnego QALY obliczonego przez autorów publikacji względem wyników niniejszej analizy, może być wynikiem niższej stopy dyskonta dla efektów zdrowotnych przyjętej w analizie (3% vs. 3,5% w niniejszej analizie) oraz z odmiennego przyjęcia w analizie podstawowej sposobu mapowaniu wyników ze skali EORTC na użyteczności w skali EQ-5D (sposób oparty na algorytmie opisanym w publikacji *McKenzie 2009* vs. mapowaniu zgodnie z publikacją *Longworth 2014* w analizie podstawowej niniejszej analizy) oraz zastosowanie innej wartości dla różnicy jakości życia związanej z niższą częstotliwością administracji leków (w niniejszej analizie uwzględniono wartość na podstawie eksperymentu DCE). Ponadto w modelu przygotowanym przez autorów publikacji *O'Connell 2020* wykorzystano te same źródła skuteczności klinicznej i zbudowano podobną strukturę modelu bazującą na stanach zdrowia określonych w zależności od wystąpienia bądź nie przełomów hemolitycznych – łącznie 11 stanów, z których 8 powiązanych było z wystąpieniem zdarzenia BTH, 2 związane były ze śmiertelnością, a 1 z wystąpieniem spontanicznej remisji.

Informacje zawarte w publikacji *O'Connell 2020* potwierdzają, iż struktura modelu wykorzystanego przez twórców publikacji jest analogiczna do tej, na której opiera się niniejsza analiza. Różnica polega jedynie na udziale poszczególnych kohort, gdzie w analizie twórców publikacji nie rozpatrywano kohorty 3, tj. chorych z niestandardową dawką bądź zmniejszonym interwałem podawania ekulizumabu. Powodem wyodrębnienia kohorty 3 w niniejszej analizie jest stanowisko polskich ekspertów klinicznych, wskazujących na występującą w praktyce klinicznej zmiany interwałów czasowych pomiędzy kolejnymi podaniami ekulizumabu, związaną z występowaniem przełomów hemolitycznych.

Z kolei analiza wykonana z perspektywy płatnika niemieckiego, prezentowana podczas konferencji ISPOR 2019 w Danii – *O'Connell 2019c*, zawiera dwie podstawowe zmiany w założeniach modelu w stosunku do analizy *O'Connell 2020*, mianowicie odmienny rozkład chorych wchodzących do modelu zaliczanych do kohort 1, 2 i 3 (odpowiednio 33%, 57% i 10%), odpowiadający populacji niemieckiej, oraz wybór sposobu mapowania wyników w skali EORTC na użyteczności w skali EQ-5D – wybrano algorytm opublikowany w publikacji *Longworth 2014* względem *McKenzie 2009*). Skutkiem zmian jest niższa wartość inkrementalnych wartości QALY względem wcześniej opisywanej analizy. Niemniej wynik analizy użyteczności kosztowej jest spójny pomiędzy wszystkim opublikowanymi opracowaniami, a co najistotniejsze spójny z wynikami niniejszej analizy, wskazującymi, iż

terapii rawulizumabem przynosi wyższe efekty zdrowotne względem terapii ekulizumabem bez względu na przyjęty sposób mapowania lub rozkład kohorty chorych.

W trakcie tworzenia modelu globalnego twórcy dokonali analizy różnych możliwości modelowania użyteczności oraz prawdopodobieństw występowania przełomów hemolitycznych. Wybrano najbardziej efektywne metody pozwalające na najbardziej prawdopodobne oszacowania, unikając błędów związanych z brakiem danych (np. związanych z brakiem informacji z kolejnych wizyt) bądź małą liczbą danych związanych z niską częstotliwością występowania zdarzeń BTH (zwłaszcza w ramieniu rawulizumabu).

W analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu (dotyczy to zarówno wskaźnika opłacalności jakim jest ICUR jak i cen progowych wnioskowanej technologii medycznej). W przypadku porównania rawulizumab vs ekulizumab na podstawie analizy wrażliwości stwierdzono, że w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej największy wpływ na wartość współczynnika kosztów-użyteczności mają:

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[Redacted text block containing two lines of blacked-out content]

17. Załączniki

17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

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

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** dorośli chorzy na napadową nocną hemoglobinurię (PNH);
- **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

Kryteria wykluczenia badań:

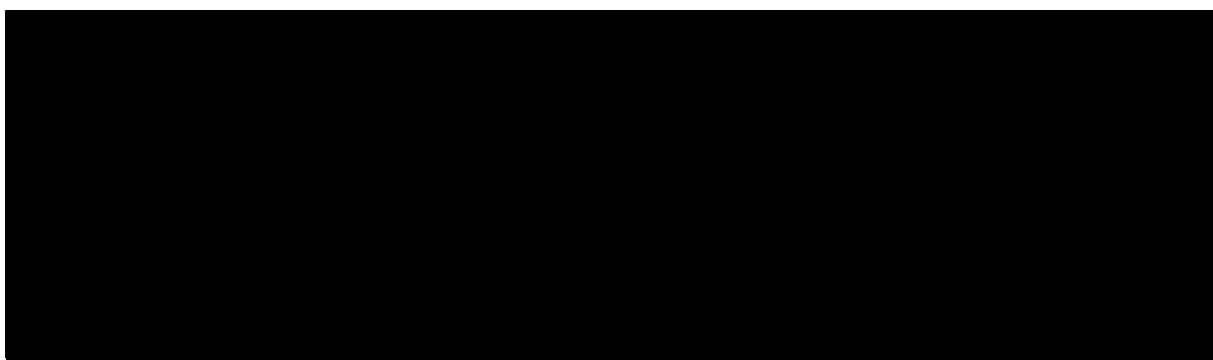
- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
 - **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.
-

17.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania, zaprezentowaną w tabeli poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 39.

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



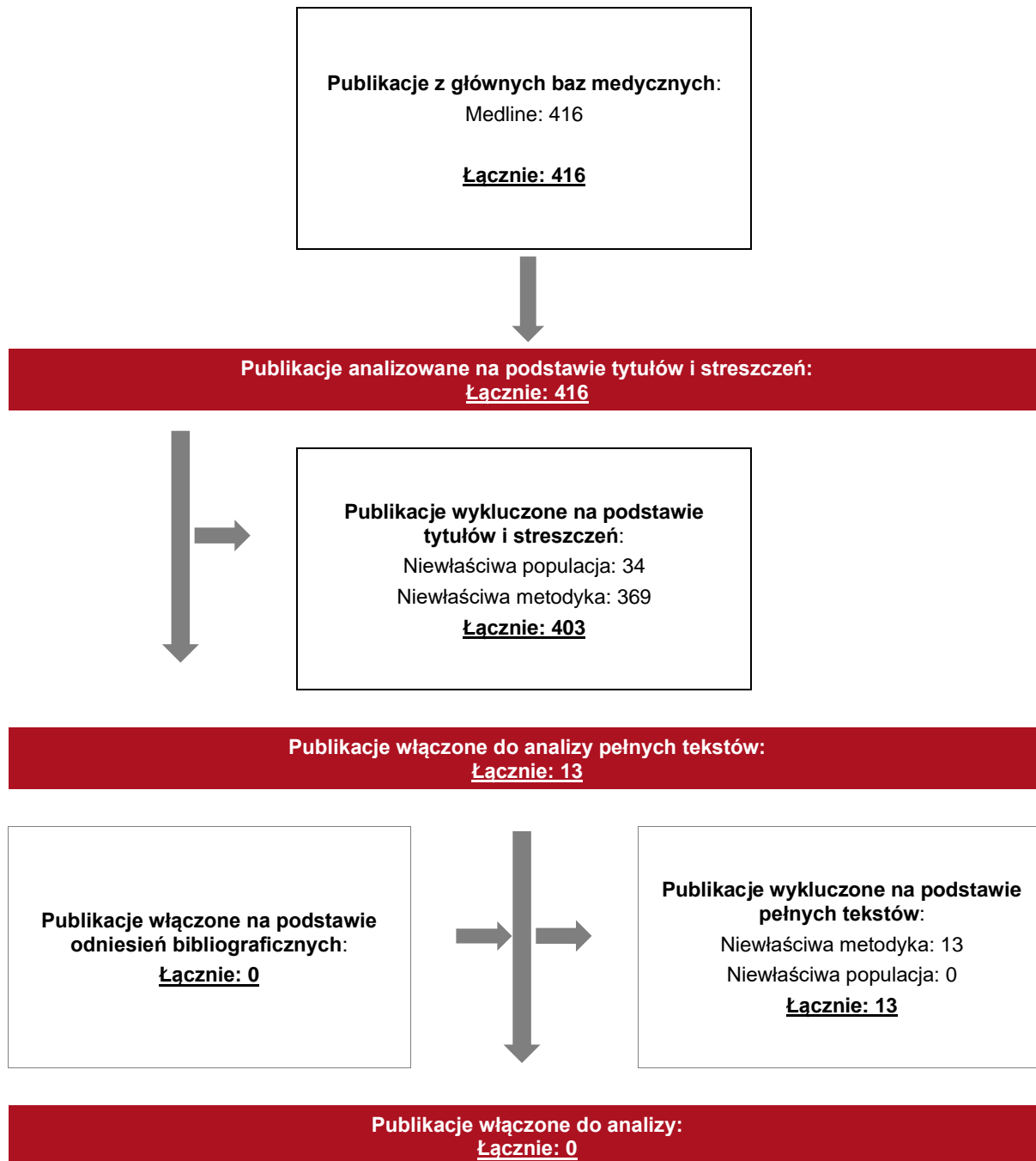
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

17.1.3. Selekcja badań

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

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie PRISMA, przedstawionym poniżej.

Rysunek 8.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



17.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

W wyniku przeglądu bazy informacji medycznej Medline, odnaleziono łącznie 416 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 13 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie nie odnaleziono żadnej publikacji do oceny jakości życia chorych.

17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym nie odnaleziono żadnych publikacji do oceny jakości życia chorych.

17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

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

17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** dorośli chorzy na napadową nocną hemoglobinurię;

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

Kryteria wykluczenia badań:

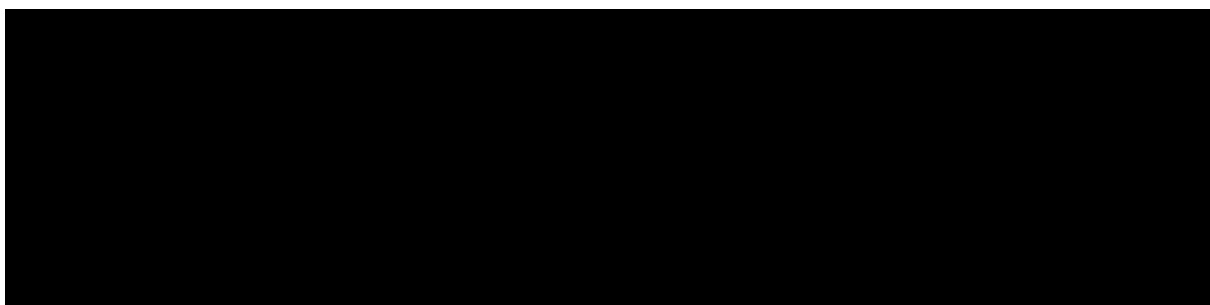
- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
- **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

17.2.2. Strategia wyszukiwania

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

Tabela 40.

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



Data ostatniego wyszukiwania: 31.05.2022

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

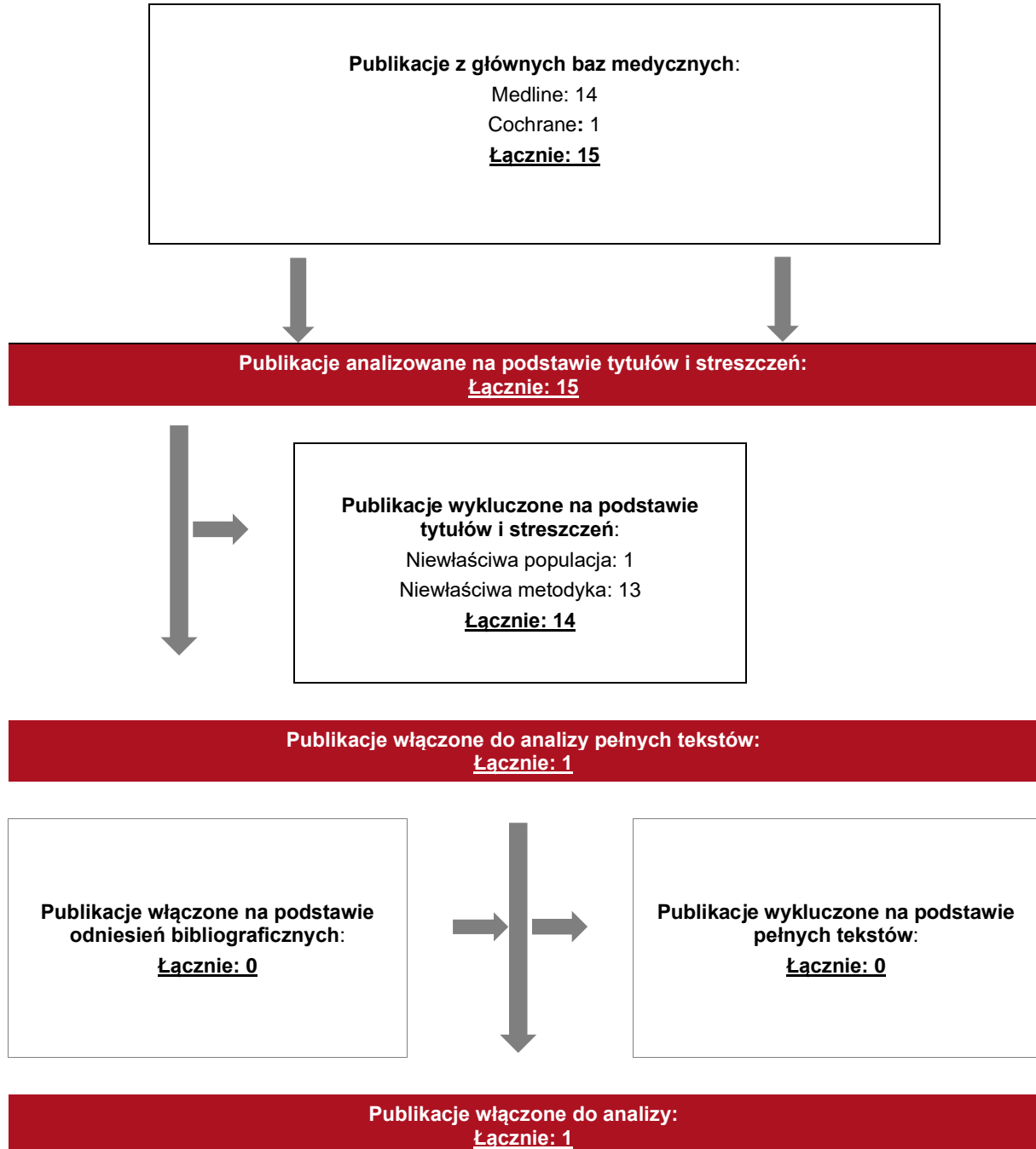
17.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 17.2.1.

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

Rysunek 9.

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



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 15 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- w bazie Medline odnaleziono 14 publikacji;
- w bazie Cochrane odnaleziono 1 publikację.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono jedną publikację prezentującą wyniki analizy ekonomicznej w omawianym problemie zdrowotnym.

17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy odnaleziono jedną analizę ekonomiczną, w której pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania rawulizumabu w porównaniu z ekulizumabem u chorych na napadową nocną hemoglobinurię.

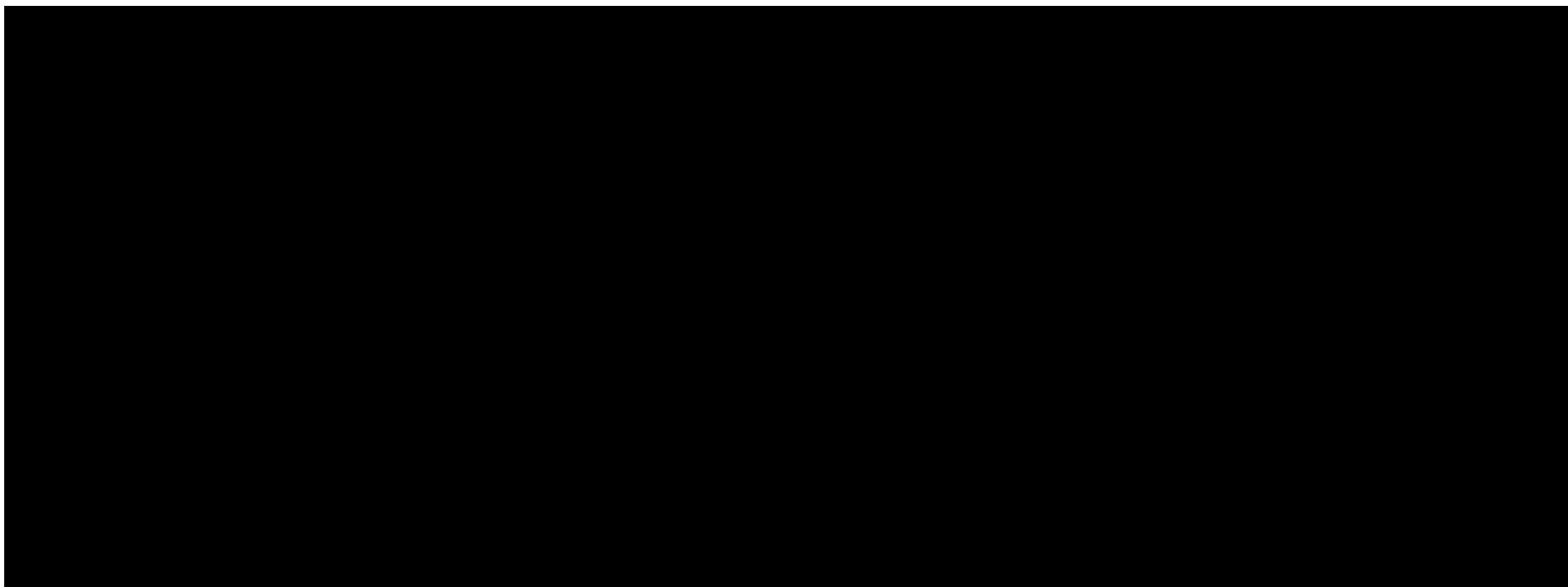
Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, wyniki wskazanych powyżej analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 16.).

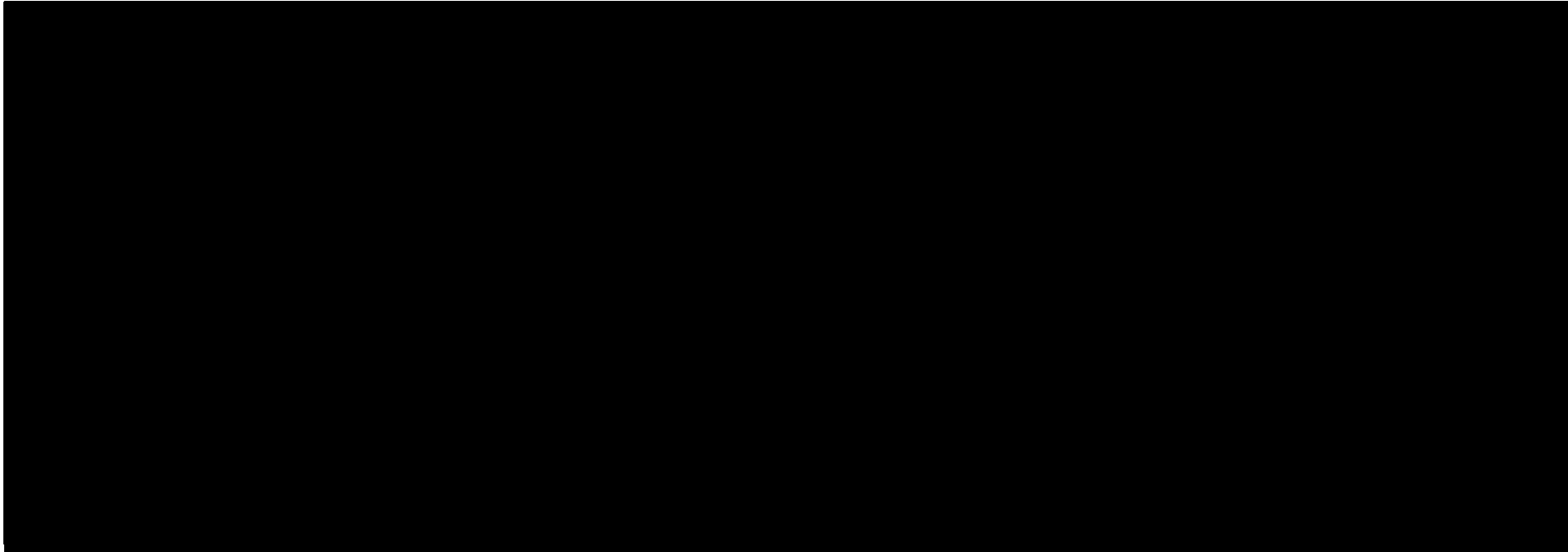
17.3. Wyniki badania kwestionariuszowego

Podsumowanie opinii ekspertów klinicznych wykorzystane w niniejszej analizie wskazano w poniższej tabeli. Wszystkie odpowiedzi ekspertów zawarte w ankietach przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*.

Tabela 41.

Podsumowanie opinii ekspertów na podstawie przeprowadzonego badania kwestionariuszowego





17.4. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że leku Ultomiris® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej oraz zgodności wskazań i przeznaczeń w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu. Mechanizmy działania rawulizumabu i ekulizumabu są do siebie zbliżone, rawulizumab pozwala jednak na utrzymujący się dłużej efekt całkowitego zahamowania wolnej postaci białka C5 w surowicy (stężenie < 0,5 µg/ml). Nie potwierdzono istotnej statystycznie wyższości RAW nad EKU, jednak zgodnie z wynikami badań rawulizumab jest technologią preferowaną, wpływając między innymi na redukcję przełomów hemolitycznych oraz pozwalając na unikanie transfuzji przez chorych, znacząco poprawiając przy tym jakość życia. Biorąc pod uwagę wymienione argumenty, uznano, że są one wystarczające do utworzenia odrębnej grupy limitowej dla tego preparatu.

Objęcie refundacją rawulizumabu może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Ultomiris® do jednej z już istniejących grup limitowych gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*.

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

Tabela 42.

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

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. – rozdział 10.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 11- 12.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 17.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> • oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii • oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 10.1
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 10.1
5.2.	dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 10.1
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	NIE
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	NIE

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	NIE
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. I 8. Orz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 9.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. I 8. Orz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 12.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. I 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 17.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. I 8.	TAK, rozdział 9.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 9.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-5. I 8, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 11.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	<p>Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

18. Spis tabel

Tabela 1. Charakterystyka chorych wchodzących do modelu w analizie podstawowej.....	27
Tabela 2. Prawdopodobieństwa przejść związane z występowaniem zdarzeń BTH – kohorta 1, ramię EKU	30
Tabela 3. Prawdopodobieństwa przejść związane z występowaniem zdarzeń BTH – kohorta 1, ramię RAW	30
Tabela 4. Prawdopodobieństwa przejść związane z występowaniem zdarzeń BTH – kohorta 2 oraz 3, ramię EKU.....	30
Tabela 5. Prawdopodobieństwa przejść związane z występowaniem zdarzeń BTH – kohorta 2 oraz 3, ramię RAW.....	31
Tabela 6. Zapotrzebowanie na transfuzję u chorych na podstawie danych jednostkowych z badań klinicznych.....	35
Tabela 7. Liczba zdarzeń BTH w zależności od analizowanego charakteru przełomu hemolitycznego na podstawie danych jednostkowych z badań klinicznych....	35
Tabela 8. Oszacowane prawdopodobieństw wykonania transfuzji u chorego w trakcie zdarzeń BTH i poza przełomami hemolitycznymi, wraz ze średnią liczbą przetoczonych jednostek krwi na podstawie danych jednostkowych z badań klinicznych	36
Tabela 9. Współczynniki regresji oszacowane dla obu badań klinicznych, wykorzystane w analizie podstawowej	39
Tabela 10. Współczynniki regresji oszacowane w ramach eksperymentu DCE, wykorzystane w analizie podstawowej.....	40
Tabela 11. Wartości użyteczności dla populacji generalnej dla wyróżnionych kohort, wykorzystane jako „cap” w niniejszej analizie	42
Tabela 12. Wartości użyteczności dla uwzględnionych w analizie stanów	42
Tabela 13. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	45

Tabela 14. Wycena punktów uwzględnionych w analizie świadczeń na podstawie Informatora o umowach NFZ	47
Tabela 15. Dawkowanie leku Ultomiris® (rawulizumab)	48
Tabela 16. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej.....	51
Tabela 17. Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN).....	52
Tabela 18. Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN).....	54
Tabela 19. Produkty rozliczeniowe sfinansowane w ramach <i>Programu lekowego leczenia PNH</i>	54
Tabela 20. Wyceny produktów rozliczeniowych w ramach podania koncentratu krwinek czerwonych	56
Tabela 21. Zasoby związane z leczeniem zdarzeń BTH wykorzystane w modelowaniu	57
Tabela 22. Wyceny produktów rozliczeniowych w ramach leczenia przełomów hemolitycznych	58
Tabela 23. Oszacowanie kosztu leczenia zdarzeń BTH	58
Tabela 24. Koszty stosowania porównywanych technologii, w przeliczeniu na cykl modelu bądź koszt jednorazowy (PLN) w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej	59
Tabela 25. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	61
Tabela 26. Parametry oraz scenariusze uwzględnione w analizie wrażliwości.....	68
Tabela 27. [REDACTED]	72
Tabela 28. [REDACTED]	72
Tabela 29. [REDACTED]	74

Tabela 30.	[REDACTED]	
	[REDACTED]	74
Tabela 31.	[REDACTED]	76
Tabela 32.	[REDACTED]	76
Tabela 33.	Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną	77
Tabela 34.	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	79
Tabela 35.	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	83
Tabela 36.	Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości	90
Tabela 37.	Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości	92
Tabela 38.	[REDACTED]	
	[REDACTED]	99
Tabela 39.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych	108
Tabela 40.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	111
Tabela 41.	Podsumowanie opinii ekspertów na podstawie przeprowadzonego badania kwestionariuszowego	115

Tabela 42. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań.....	117
--	-----

20. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza ekonomiczna Soliris 2015	<i>Ekulizumab (Soliris®) w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii. Analiza kosztów-konsekwencji</i> , Warszawa, Październik 2015
Analiza kliniczna	Ultomiris® (rawulizumab) w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii u dorosłych, <i>Analiza kliniczna</i> , MAHTA 2022
Analiza problemu decyzyjnego	Ultomiris® (rawulizumab) w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii u dorosłych. <i>Analiza ekonomiczna</i> , MAHTA 2022
Arnold 2015	Arnold D.T., Rowen D., Versteegh M.M., i in. <i>Testing mapping algorithms of the cancer-specific EORTC QLQ-C30 onto EQ-5D in malignant mesothelioma</i> . Health Qual Life Outcomes 2015;13:6.
AWA Ultomiris	Analiza Weryfikacyjna nr OT.4231.1.2021 z dnia 24.03.2021 r. Dla leku Ultomiris® (rawulizumab) w ramach programu lekowego <i>Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5) rawulizumabem</i>
Badanie zdrowotne populacji brytyjskiej 2016	<i>Health Survey for England 2016 Adult health trends</i> , 2017 NHS England, (data dostępu - 17.12.2019)
Brodsky 2020	Brodsky A., Peffault de Latour R., Rottinghaus S. T. I in. <i>Characterization of breakthrough hemolysis events observed in the phase 3 randomized studies of ravulizumab versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i> . Haematologica 2020, 105:xxx
Brodsky 2021	Brodsky R.A., Latour R.P., Rottinghaus S.T., i in., <i>Characterization of breakthrough hemolysis events observed in the phase 3 randomized studies of ravulizumab versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i> , Haematologica 2021, 106(1):230-237
ChPL Soliris®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Soliris®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/soliris-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 3.02.2020)
ChPL Ultomiris®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ultomiris®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 3.02.2020)
Dane GUS	Tablice trwania życia GUS za 2019 r.
Diagram PRISMA	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement</i> , PloS Med 2009, 6 (7)
Drummond 2003	Drummond M., <i>Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia</i> , Gdańsk 2003, rozdział 8 str. 260-264
Hill 2019b	Hill A., Piątek C., Peffault de Latour R. i in., <i>Breakthrough hemolysis in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with ravulizumab: results of a 52-week extension from two phase 3 studies</i> . ASH 2019

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Hillmen 1995	Hillmen P., Lewis S.M., Bessler M., i in., <i>Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i> , N Engl J Med 1995, 333(19):1253-8.
Hout 2012	van Hout B., Janssen M.F, Feng Y.S, i in., et al. <i>Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research.</i> 2012;15(5):708-15.
Jang 2016	Jang J.H., Kim J.S., Yoon S.S., i in., <i>Predictive Factors of Mortality in Population of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): Results from a Korean PNH Registry</i> , Journal of Korean medical science 2016, 31(2):214-21
Korkama 2018	Korkama E.S., Armstrong A.E., Jarva H., Meri S., <i>Spontaneous Remission in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria-Return to Health or Transition Into Malignancy?</i> , Frontiers in immunology 2018;, :1749.
Kulasekararaj 2019	Kulasekararaj A.G., Hill A., Rottinghaus S.T. i in., <i>Rawulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor – experienced adult patients with PNH: the 302 study</i> , Blood 2019, 133(6): 540-549
Kulasekararaj 2019b	Kulasekararaj A., Hill A., Langemeijer S. i in. <i>One-year efficacy and safety from a phase 3 trial of ravulizumab in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving prior eculizumab treatment.</i> ASH 2019
Kulasekararaj 2021	Kulasekararaj A., Hill A., Langemeijer S. i in., <i>One-year outcomes from a phase 3 randomized trial of ravulizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria who received prior eculizumab</i> , Eur J Haematol. 2021;106:389–397.
Lee 2019	Lee J.W., Sicre de Fontbrune F., Wong Lee Lee L. i in., <i>Rawulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study</i> , Blood 201;133(6): 530-539
Longworth 2014	Longworth L., Yang Y., Young T., i in., <i>Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey.</i> Health technology assessment 2014, 18(9):1-224.
McKenzie 2009	McKenzie L., van der Pol M. <i>Mapping the EORTC QLQ C-30 onto the EQ-5D instrument: the potential to estimate QALYs without generic preference data</i> Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 2009, 12(1):167-71
Meregaglia 2017	Meregaglia M, Borsoi L, Cairns J, Tarricone R. <i>Mapping health-related quality of life scores from FACT-G, FAACT, and FACIT-F onto preference-based EQ-5D-5L utilities in non-small cell lung cancer cachexia.</i> Eur J Health Econ. 2017.
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 października 2021 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2017–2019
O’Connell 2020	O’Connell T., Buessing MG., Johnson S.J. i in., <i>Cost-Utility analysis of Ravulizumab Compared With Eculizumab in Adult Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria</i> , Pharmacoeconomics. 2020 Sep;38(9):981-994.

Publikacja/Źródło danych	Referencje
O'Connell 2019a	O'Connell T., Buessing MG., Tu L. i in., <i>Cost-utility analysis of ravulizumab compared with eculizumab in German adult outpatients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i> , PRO155, Poster presented at ISPOR Europe, 2–6 November 2019, Copenhagen, Denmark
Orlewska 1999	Orlewska E., <i>Podstawy farmakoekonomiki</i> , Warszawa 1999, str. 180-192
Peipert 2019	Peipert J. D., Kulasekararaj A., Gaya A. i in. <i>Patient preferences for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of a patient survey of ravulizumab (ALXN1210) and eculizumab</i> . EHA Library. Tomazos I. 06/14/19
Peipert 2020	Peipert J.D., Kulasekararaj A.G., Gaya A., i in., <i>Patient preferences and quality of life implications of ravulizumab (every 8 weeks) and eculizumab (every 2 weeks) for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i> , PLoS One. 2020, 15(9):e0237497
Program lekowy leczenia PNH	Program lekowy „Nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH)” (ICD-10 D59.5) regulowany załącznikiem B.96 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2022 r.
Projekt programu lekowego leczenia PNH rawalizumabem	Projekt programu lekowego „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii PNH rawalizumabem”
Pulini 2011	Pulini S., Marando L., Natale A., i in., <i>Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria after autologous stem cell transplantation: extinction of the clone during treatment with eculizumab - pathophysiological implications of a unique clinical case</i> , Acta haematologica 2011, 126(2):103-9.
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rozporządzenie MZ w sprawie określenia wysokości opłat za krew	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 16 sierpnia 2018 r. w sprawie określenia wysokości opłat za krew i jej składniki w 2019 r.
Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych
Sahin 2014	Sahin F., Yilmaza A.F., Comerta M., i in., <i>Spontaneous Remission of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria During Eculizumab Treatment</i> , J Hematol 2014, 3(2):50-53.
Schrezenmeier 2020	Schrezenmeier H., Kulasekararaj A., Mitchell L. i in., <i>One-year efficacy and safety of ravulizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria naïve to complement inhibitor therapy: open-label extension of a randomized study</i> , Ther Adv Hematol 2020, Vol. 11: 1–14
Schrezenmeier 2020b_abstract	Schrezenmeier H., Gandhi S., Kulasekararaj A. i in., <i>One-year efficacy of ravulizumab (ALXN1210) in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria naïve to complement inhibitors</i> , HemaSphere, 3, 385–386. doi:10.1097/01.hs9.0000561732.59725.64
Sprawozdanie z działalności NFZ za IV kwartał 2021 roku	Uchwała Nr 3/2022/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 marca 2022 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r. strona internetowa: https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-32022iv,6592.html

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Szende 2014	Szende A, Janssen M.B., Cabasés J.M. oraz Ramos Goñi J.M. <i>Self-Reported Population Health: An International Perspective Based on EQ-5D</i> . Value in Health 2014, 16(7):A464.
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Ustawa o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto	Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2022 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28 lutego 2020 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie leczenie szpitalne	Zarządzenie nr 1/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 3 stycznia 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne świadczenia wysokospecjalistyczne
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie Nr 43/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 kwietnia 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe