



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Ultomiris (rawulizumab)

w leczeniu nocnej napadowej
hemoglobinurii (PNH) ICD-10 D59.5

Analiza weryfikacyjna

nr OT.4231.45.2022

Data ukończenia: 25.10.2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Wykaz wybranych skrótów

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

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

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji.	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej	16
3.3.1. Metodologia badania rzeczywistej praktyki klinicznej	16
3.3.2. Liczebność populacji	16
3.3.3. Dane dla programu lekowego B.96	20
3.3.4. Wielkość refundacji	22
3.3.5. Opinie ekspertów klinicznych	24
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	25
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	25
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	27
3.5. Refundowane technologie medyczne	27
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	28
4. Ocena analizy klinicznej	29
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	29
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	29
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	30
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	33
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	34

4.2.	Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	35
4.2.1.	Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	35
4.2.1.1.	Badanie ALXN1210-PNH-301	35
4.2.1.2.	Badanie ALXN1210-PNH-302	40
4.2.2.	Informacje na podstawie innych źródeł.....	47
4.2.2.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	47
4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	50
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	51
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	51
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	51
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	52
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	53
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	53
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	55
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	55
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	56
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	56
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	57
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	57
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	57
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	58
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	58
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	58
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	58
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	61
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	62
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	63
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	64
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	64
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	65
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	66
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	68
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	70
11.	Kluczowe informacje i wnioski	72
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	77
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	78
14.	Źródła.....	79

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami	13.09.2022 r. PLR.4500.1244.2022.12.RBO PLR.4500.1247.2022.12.RBO
---	---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:

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

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

- Wnioskowane wskazanie:

w ramach programu lekowego B.96 „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) ICD-10 D59.5”

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

- w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

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

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

██████████

Analizy załączone do wniosku:

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

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 13.09.2022 r., znak PLR.4500.1244.2022.12.RBO, PLR.4500.1247.2022.12.RBO (data wpływu do AOTMiT 13.09.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Ultomiris (rawulizumab) konc. do sporządzania r-ru do inf., 100 mg/ml, 1 fiol. 11 ml, GTIN: 05391527740162
 - Ultomiris (rawulizumab) konc. do sporządzania r-ru do inf., 100 mg/ml, 1 fiol. 3 ml, GTIN: 05391527740179
- w ramach programu lekowego B.96 „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)”.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Ultomiris (rawulizumab) w leczeniu dorosłych chorych na napadową nocną hemoglobinurię, [REDACTED]
[REDACTED], Wersja 1.1, Warszawa, 23.08.2022 r.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Ultomiris (rawulizumab) w leczeniu dorosłych chorych na napadową nocną hemoglobinurię, [REDACTED]
[REDACTED], Wersja 1.1, Warszawa, 23.08.2022 r.
- Analiza ekonomiczna dla leku Ultomiris (rawulizumab) w leczeniu dorosłych chorych na napadową nocną hemoglobinurię, [REDACTED]
[REDACTED], Wersja 1.1, Warszawa, 23.08.2022 r.
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Ultomiris (rawulizumab) w leczeniu dorosłych chorych na napadową nocną hemoglobinurię, [REDACTED]
[REDACTED], Wersja 1.1, Warszawa, 23.08.2022 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Ultomiris (rawulizumab) konc. do sporządzania r-ru do inf., 100 mg/ml, 1 fiol. 11 ml, GTIN: 05391527740162 Ultomiris (rawulizumab) konc. do sporządzania r-ru do inf., 100 mg/ml, 1 fiol. 3 ml, GTIN: 05391527740179																	
Kod ATC	L04AA43 L – leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące L04A – leki immunosupresyjne L04AA – selektywne leki immunosupresyjne																	
Substancja czynna	rawulizumab																	
Wnioskowane wskazanie	leczenie dorosłych chorych na napadową nocną hemoglobinurię																	
Dawkowanie	<p>Zalecany schemat dawkowania obejmuje podanie dawki nasycającej drogą infuzji dożylniej, a następnie podawanie tą samą drogą dawek podtrzymujących. Podawane dawki należy określić w oparciu o masę ciała pacjenta. U dorosłych pacjentów (w wieku ≥ 18 lat) dawki podtrzymujące należy podawać co 8 tygodni, rozpoczynając po 2 tygodniach od podania dawki nasycającej.</p> <p>Dozwolone są sporadyczne odstępstwa od schematu dawkowania o ± 7 dni względem zaplanowanego dnia infuzji (z wyjątkiem pierwszej dawki podtrzymującej rawulizumabu, lecz kolejna dawka powinna zostać podana zgodnie z pierwotnym schematem).</p> <p>W przypadku pacjentów zmieniających leczenie z ekulizumabu na rawulizumab dawkę nasycającą rawulizumabu należy podać po upływie 2 tygodni od ostatniej infuzji ekulizumabu. Następnie należy co 8 tygodni podawać dawki podtrzymujące, rozpoczynając po 2 tygodniach od podania dawki nasycającej.</p> <table border="1" data-bbox="432 1283 1444 1541"> <thead> <tr> <th>Zakres masy ciała (kg)</th> <th>Dawka nasycająca (mg)</th> <th>Dawka podtrzymująca (mg)</th> <th>Odstęp między dawkami</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>od ≥ 40 do <60</td> <td>2 400</td> <td>3 000</td> <td rowspan="3">Co 8 tygodni</td> </tr> <tr> <td>od ≥ 60 do < 100</td> <td>2 700</td> <td>3 300</td> </tr> <tr> <td>≥ 100</td> <td>3 000</td> <td>3 600</td> </tr> </tbody> </table>				Zakres masy ciała (kg)	Dawka nasycająca (mg)	Dawka podtrzymująca (mg)	Odstęp między dawkami	od ≥ 40 do <60	2 400	3 000	Co 8 tygodni	od ≥ 60 do < 100	2 700	3 300	≥ 100	3 000	3 600
Zakres masy ciała (kg)	Dawka nasycająca (mg)	Dawka podtrzymująca (mg)	Odstęp między dawkami															
od ≥ 40 do <60	2 400	3 000	Co 8 tygodni															
od ≥ 60 do < 100	2 700	3 300																
≥ 100	3 000	3 600																
Droga podania	dożylnie																	
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Rawulizumab jest przeciwciałem monoklonalnym IgG2/4K, które w sposób swoisty wiąże się z białkiem C5 dopełniacza, hamując w ten sposób jego rozkład na składniki C5a (prozapalna anafilatoksyna) i C5b (podjednostka inicjująca powstanie końcowego kompleksu dopełniacza C5b-9) i zapobiegając wytwarzaniu C5b-9.</p> <p>Rawulizumab nie wpływa na wcześniejsze etapy aktywacji dopełniacza, które mają zasadnicze znaczenie dla opsonizacji drobnoustrojów i usuwania kompleksów immunologicznych.</p>																	

Źródło: ChPL Ultomiris

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

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

Źródło: ChPL Ultomiris

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

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

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

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

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Ultomiris był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT w 2021 r., ocena także dotyczyła wskazania: leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH).

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące rawulizumabu we wskazaniu PNH

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 42/2021 z dnia 06 kwietnia 2021 r.	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ultomiris (rawulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol., GTIN 05391527743552, w ramach programu lekowego „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5) rawulizumabem”, w ramach istniejącej grupy limitowej dla ekulizumabu i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem [redacted]</p> <p>Rada proponuje uwzględnić w kryteriach włączenia do programu lekowego pacjentów nieskutecznie leczonych allo-HSCT. Rada sugeruje zintegrowanie proponowanego programu lekowego z istniejącym programem leczenia ekulizumabem.</p>
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 42/2021 z dnia 7 kwietnia 2021 r.	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Ultomiris, Rawulizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol., GTIN: 05391527743552, we wskazaniu: w ramach programu lekowego B.96 „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)”, na proponowanych warunkach.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii na dotychczas proponowanych warunkach.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

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

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

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

	<p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>4) [Redacted text]</p>
<p>Określenie czasu leczenia w programie</p>	<p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p>
<p>Kryteria wyłączenia z programu</p>	<p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p>
<p>Monitorowanie leczenia rawulizumabem</p>	<p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p>

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Rawulizumab wnioskowany jest do stosowania w ramach programu lekowego B.96 w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią. Program rozróżnia kwalifikację pacjentów pod względem wcześniejszego stosowania inhibitorów C5 – zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym.

Treść wnioskowanego wskazania jest zgodna z przedłożonymi przez wnioskodawcę analizami.

Analicy Agencji nie mają zastrzeżeń co do kategorii dostępności refundacyjnej, poziomu odpłatności. Wątpliwości analityków wzbudza kwalifikacja do nowej grupy limitowej. W opinii wnioskodawcy objęcie refundacją

rawulizumabu może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej.

. Zgodnie z zapisami art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy o refundacji, utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej może mieć miejsce, w przypadku gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny. Ponadto zgodnie z ust. 2 do [wspólnej] grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający (...) podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania (...) przy zastosowaniu następujących kryteriów: tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane oraz podobnej skuteczności. Według aktualnych ChPL dla rawulizumabu i ekulizumabu uznano, że produkty nie różnią się drogą podania (dożylna), postacią farmaceutyczną (koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji), grupą farmakoterapeutyczną (leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne). Mechanizm działania określono jako inhibicję końcowej fazy aktywacji dopełniacza, poprzez wiązanie z białkiem C5, hamując rozpad na podjednostki C5a i C5b, zapobiegając w ten sposób wytwarzaniu C5b-9. Obydwie substancje nie wpływają na wcześniejsze etapy aktywacji dopełniacza.

Mając na uwadze powyższe zapisy oraz argumentację wnioskodawcy przedstawioną w rozdziale 8.1 AWB, mechanizmy działania rawulizumabu i ekulizumabu są do siebie zbliżone. (...) w opinii analityków Agencji nie przedstawiono dowodów pozwalających na wyodrębnienie nowej grupy limitowej dla Ultomirisu (rawulizumabu). Dodatkowo, Rada Przejrzystości, która zgodnie z art. 15 ust. 3 ustawy o refundacji ma za zadanie wydawać opinie w zakresie zasadności kwalifikacji do wspólnej lub utworzenia nowej grupy limitowej, w treści stanowiska dotyczącego oceny leku Ultomiris w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii, uznała za zasadne objęcie refundacją w ramach istniejącej grupy limitowej dla ekulizumabu¹.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Kod ICD-10 D59.5 – nocna napadowa hemoglobinuria.

Nocna napadowa hemoglobinuria jest rzadką, nabytą chorobą klonalnych krwiotwórczych komórek macierzystych, wywołaną przez mutację somatyczną genu PIGA (phosphatidylinositol glycan class A) położonego na chromosomie X. Gen PIGA koduje jeden z enzymów odpowiedzialnych za syntezę kotwicy glikozylofosfatydylowej (GPI) w błonie komórkowej.

Wskutek mutacji genu PIGA na poziomie komórki macierzystej następuje obniżona ekspresja lub brak ekspresji białek powiązanych z błoną komórkową przez kotwicę GPI, w tym białek CD55 i CD59, odpowiadających za ochronę komórek przed działaniem układu dopełniacza. Dotyczy to nie tylko erytrocytów, lecz także innych komórek krwi, między innymi granulocytów, monocytów i płytek. Inhibicja układu dopełniacza może polegać na specyficznym wiązaniu białka C5, wchodzącego w skład układu dopełniacza. Związanie białka C5 uniemożliwia rozpad białka na podjednostki C5a i C5b, a co za tym idzie, nie pozwala na stworzenie kompleksu atakującego błonę C5b-9.

Najważniejsze znaczenie kliniczne w przebiegu PNH ma proces hemolizy erytrocytów, warunkujący obraz kliniczny – zaawansowanie i stadium.

Źródło: Wróbel 2011, Sychalska 2013

Rozpoznanie

PNH można podejrzewać u osób z objawami hemolizy wewnątrznaczyniowej (np. hemoglobinuria, wysokie stężenie LDH w surowicy) bez znanej przyczyny. Diagnozę można postawić na podstawie dokładnej oceny klinicznej, szczegółowej historii pacjenta i szeregu specjalistycznych testów.

Głównym badaniem diagnostycznym dla osób z podejrzeniem PNH jest cytometria przepływowa z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych i odczynnika FLAER. Za pomocą cytometrii przepływowej ocenia się stosunek ilościowy klonu z defektem PNH (cPNH) – komórek potomnych (nowopowstałych) krwiotwórczych komórek macierzystych szpiku pozbawionych cząsteczek glikozylofosfatydylinozytolu.

Źródło: Sychalska 2013, NORD 2019

¹ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 42/2021 z dnia 6 kwietnia 2021 roku:

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

Klasyfikacja

Wyróżnia się trzy postaci nocnej napadowej hemoglobinurii w zależności od tego, czy w obrazie klinicznym dominuje niedokrwistość hemolityczna czy zahamowanie hematopojezy w szpiku:

- klasyczna – cPNH 50-100%.
Cechą dominującą jest znaczna wewnątrznaczyniowa hemoliza. Mogą towarzyszyć epizody hemoglobinurii. U większości pacjentów oprócz niedokrwistości występuje granulocytopenia i/lub trombocytopenia.
- (*typ drugi*) PNH w kontekście innych pierwotnych zaburzeń szpiku kostnego u pacjentów z tą postacią PNH występuje niedokrwistość aplastyczna (AA), czy zespół mielodysplastyczny.
cPNH stanowi 25-50% (0,01-50%).
U pacjentów najczęściej występuje łagodna hemoliza wewnątrznaczyniowa.
- subkliniczna – cPNH <25%, najczęściej <1%.
Nie obserwuje się cech hemolizy, dominują natomiast objawy niewydolności szpiku. W przypadku AA z towarzyszącym klonem PNH po skutecznej terapii immunoablacyjnej może dojść do regeneracji hematopoetycznej cPNH i przejścia z podtypu subklinicznego do postaci klasycznej.

Źródło: Piekarska 2015, Sychalska 2013

Epidemiologia

PNH rozpoznaje się w każdym wieku, najczęściej u osób młodych. Zachorowalność szacuje się na 1,3/mln osób/rok. W polskim badaniu dotyczącym PNH przeanalizowano dane pochodzące od 105 pacjentów zdiagnozowanych w latach 1995 – I połowa 2011 w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie.

Zgodnie z najbardziej aktualnymi danymi Głównego Urzędu Statystycznego pod koniec grudnia 2021 r. ludność Polski liczyła 37 907 700 osób². 105 pacjentów zdiagnozowanych w ciągu 16,5 roku przekłada się na zapadalność na poziomie 0,017 na 100 000 osób/rok.

Źródło: Piekarska 2015, Żupańska 2012, GUS 2021

Rokowanie

PNH jest chorobą rozpoznawaną w każdym wieku (mediana wieku pacjenta przy rozpoznaniu 30-35 lat). Dotyka w równym stopniu mężczyzn i kobiety. Szacowane 5-letnie przeżycie wzrosło z 66,8% (przy braku leczenia ekulizumabem) do 95,5% (terapia ekulizumabem).

Najczęstszą przyczyną zgonów w PNH jest zakrzepica szacowana na przyczynę około połowy wszystkich zgonów, natomiast 29–44% pacjentów doświadcza przynajmniej jednego incydentu zakrzepowo-zatorowego.

Około 64% chorych na PNH cierpi na przewlekłą chorobę nerek, która odpowiada za 8–18% zgonów.

Około 66% chorych na PNH zgłasza duszność, której przyczyną może być między innymi nadciśnienie płucne, potwierdzone w badaniach u przynajmniej 47% chorych.

Do innych objawów PNH rzutujących na jakość życia pacjentów należą: zmęczenie (80%), bóle głowy (63%), zaburzenia erekcji (38% płci męskiej), silne bóle jamy brzusznej oraz zaburzenia połykania. Zaburzenia erekcji i połykania są związane z dystonią mięśni gładkich.

Źródło: ABHH 2020, Piekarska 2015, Kelly 2011

² Małgorzata Cierniak-Piotrowska, Agata Dąbrowska, Karina Stelmach, Główny Urząd Statystyczny, Departament Badań Demograficznych, Ludność. Stan i struktura oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2021 r. Stan w dniu 31 grudnia

https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5468/6/31/1/ludnosc_stan_i_struktura_oraz_ruch_naturalny_w_przekroju_terytorialnym_na_31-12-2021.pdf

3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej

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

3.3.1. Metodologia badania rzeczywistej praktyki klinicznej

Prace prowadzono wieloetapowo, punktem wyjścia była baza SWIAD³, w której NFZ gromadzi dane dotyczące zrealizowanych świadczeń, wraz z informacją o rozpoznaniu zgodnym z ICD-10. Analizy obejmowały wszystkich pacjentów, u których rozpoznano napadową nocną hemoglobinurię D59.5. Przeszukiwanie dotyczyło rozpoznania zarówno głównych jak i współistniejących niezależnie od zaszeregowania, obejmując jako punkt wyjścia rozpoznanie w najszerszym możliwym rodzaju, rozumianym jako D59 z podkodami: XXX.0 – XXX.9.

Zwrócono uwagę, że obecnie możliwość identyfikacji pacjentów w pełni odpowiadających wnioskowanej populacji jest ograniczona. Możliwe jest wskazanie ogólnej liczby pacjentów potencjalnie spełniających kryterium rozpoznanej napadowej nocnej hemoglobinurii oraz wskazanie liczby pacjentów, którzy na koniec okresu obserwacji w bazie stosowali ekulizumab przez co najmniej 6 miesięcy. Jednocześnie należy podkreślić, że na podstawie bazy sprawozdawczo-rozliczeniowej nie jest możliwe wskazanie pacjentów z hemolizą lub zakrzepicą, stanowiących podstawowe kryteria kwalifikacyjne do programu.

3.3.2. Liczebność populacji

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

Określenie liczebności populacji przeprowadzono w kilku podejściach:

- Podejściem najmniej wiarygodnym było przedstawienie liczby wszystkich unikalnych identyfikatorów pacjenta kiedykolwiek rozpoznanego w kodzie D59.5 niezależnie od zaszeregowania (główne lub współistniejące). Niska wiarygodność takiego podejścia została uzasadniona tym, że w bazach sprawozdawczych NFZ często występują pacjenci zdiagnozowani raz w ciągu całego okresu obserwacji w bazie w danym rozpoznaniu. Zostało to zidentyfikowane przez analityków Agencji w licznych, procedowanych uprzednio sprawach, gdzie podejmowano się przeprowadzenia badania rzeczywistej praktyki klinicznej w warunkach Polski. (w dalszej części w skrócie jako **Metoda I**)
- Podejściem o wyższej wiarygodności identyfikacji pacjentów faktycznie diagnozowanych z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym jest przedstawienie liczby pacjentów, w zależności od liczby sprawozdanych świadczeń sfinansowanych przez NFZ – co najmniej trzy, z rozpoznaniem D59.5 niezależnie od zaszeregowania (główne lub współistniejące). Podejście to również zwraca wyniki obarczone pewnym ograniczeniem, aczkolwiek zważywszy na odsetek pacjentów diagnozowanych jednorazowo, uznano że cechuje się większą wiarygodnością. (**Metoda II**)
- Zdecydowano również na przeprowadzenie prognozy pacjentów w oparciu o dane ograniczone do programu lekowego właściwego do leczenia PNH, uwzględniono w prognozie ogólny trend dla zidentyfikowanych zmian w liczbie pacjentów identyfikowanych Metodą II, wraz z liczbą pacjentów poza programem leczonych aktywnym standardem opieki (erytropoetyna, przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych, podjęcie próby intencji wyleczenia – przeszczepienie HSCT). (**Metoda III**)

³ prowadzona na podstawie art. 102 ust. 5 pkt 21 i 25 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.) baza danych w formacie szczegółowego komunikatu sprawozdawczego XML dotyczącego świadczeń ambulatoryjnych i szpitalnych, aktualna wersja stanowi załączniki do zarządzenia 128/2021/DI Prezesa NFZ, z dnia 7 lipca 2021 r.

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

Tabela 6. Łączna liczba pacjentów z rozpoznaniem w kodach D59.5 niezależnie od zaszeregowania w podziale na lata i miesiące, wraz z określeniem dynamiki zmian oraz współczynnika chorobowości (Metoda I = Metoda II)

Miesiąc	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
styczeń	25	26	14	25	17	36	65	75
luty	20	17	16	27	20	37	62	77
marzec	22	25	19	28	23	50	64	71
kwiecień	25	24	16	25	23	48	65	75
maj	20	20	17	23	20	44	64	70
czerwiec	30	22	34	29	29	55	76	68
lipiec	18	24	24	21	30	50	69	68
sierpień	21	18	23	16	36	49	66	63
wrzesień	20	24	19	17	40	60	71	71
październik	26	21	25	23	37	63	74	66
listopad	18	12	17	21	39	72	76	68
grudzień	17	26	23	19	38	64	77	68
suma	72	86	87	99	108	129	131	129
śr.mies.	21,83	21,58	20,58	22,83	29,33	52,33	69,08	70,00
dynamika	-	19,44%	1,16%	13,79%	9,09%	19,44%	1,55%	-1,53%
wsp.epi.	0,19	0,22	0,23	0,26	0,28	0,34	0,34	0,34

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

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

wsp.epi. – oznacza współczynnik chorobowości na 100 tys. mieszkańców, na podstawie GUS ^{4,5}

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

Dla przedstawienia skali sprawozdawczości kodu D59.5 na tle innych rozpoznań związanych z niedokrwistościami hemolitycznymi, przeprowadzono wyszukiwanie pacjentów zdiagnozowanych i sprawozdanych z kodem D59 niezależnie od podkodu opisowego, wskazane jako główne.

Tabela 7. Struktura sprawozdawczości - liczba pacjentów z D59

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

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

Łącznie zidentyfikowano **337 pacjentów** spełniających kryteria włączenia do analizy na podstawie rozpoznania. Dynamika przyrostu populacji rozpoznawanej w danym roku sprawozdawczym pozostawała na trendzie wzrostowym do 2020 roku. W ostatnim w pełni sprawozdanym roku odnotowano spadek populacji o 1,5% w porównaniu do roku poprzedniego. Największy wzrost miał miejsce dla porównania lat 2015 do 2014 oraz 2019

⁴ Rocznik Demograficzny 2021, Podstawowe informacje o liczbie i strukturze ludności Polski w 2020 r. oraz dane retrospektywne opracowane na podstawie bilansów ludności.

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

⁵ Baza Demografia, Platforma Analityczna SWAID - Dziedziczne Bazy Wiedzy, Główny Urząd Statystyczny, Wyniki badań bieżących, ludność stan w dniu 31.12.2021 r.

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

do 2018, wówczas odnotowano wzrost populacji o 19%. Średnia miesięczna liczba pacjentów rokrocznie wykazuje wzrost, w roku 2014 było to niespełna 22 pacjentów z PNH diagnozowanych w średnim miesiącu sprawozdawczym, z kolei w roku 2021 była to już wartość 70 pacjentów.

Dla analizowanego problemu zdrowotnego nie odnotowano charakterystycznej zmiany związanej z początkiem epidemii koronawirusa SARS-CoV-2, w miesiącach marzec-maj 2020, kiedy miały miejsce największe ograniczenia związane zarówno z mobilnością społeczeństwa jak i reorganizacją systemu ochrony zdrowia. Wnioski dotyczące redukcji zużycia zasobów powszechnego systemu opieki zdrowotnej w tym okresie zostały odnotowane w przypadku analiz dotyczących: raka piersi (AWA OT.4331.70.2019⁶), raka płuc (AWA OT.4231.17.2022⁷), czy też problemów nieonkologicznych takich jak: atopowe zapalenie skóry (AWA OT.4231.2.2022⁸), zapalenie błony naczyniowej oka (AWA OT.4231.23.2022⁹), raportowane w analizach.

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

Klasyfikacja oddziałów wojewódzkich NFZ jest następująca:

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

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

OW NFZ	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	wsp.epi.*	Ogółem
01	7	8	9	12	7	6	15	15	0,521	43
02	2	4	2	3	4	6	5	6	0,293	14
03	7	8	9	9	10	17	10	8	0,385	33
04	1	-	1	-	1	-	-	-	-	2
05	2	3	2	3	7	8	10	11	0,455	17
06	9	6	9	11	10	13	18	18	0,528	34
07	13	19	18	21	49	61	77	37	0,683	126
08	-	1	2	2	1	-	-	-	-	5
09	1	4	3	4	7	9	8	8	0,379	21
10	5	7	6	10	9	7	10	7	0,601	24
11	2	4	1	3	3	6	9	11	0,469	16
12	22	23	22	22	19	22	13	16	0,359	62
13	-	-	-	1	1	-	1	-	-	3
14	1	1	-	-	2	2	2	1	0,071	4
15	7	7	8	7	5	6	6	5	0,143	20
16	1	1	5	2	2	3	4	4	0,239	9
Suma	72	86	87	99	108	129	131	129	0,339	337

wsp.epi. – oznacza współczynnik chorobowości na 100 tys. mieszkańców ograniczony wyłącznie dla roku 2021, na podstawie GUS¹⁰

⁶ W roku kolejnym [2020] odnotowano, jedyny jak dotąd spadek wielkości populacji rozpoznawanej, (...). W kwietniu 2020 roku odnotowano najniższą liczbę pacjentów, (...) bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/309/AWA/Tecentrig

⁷ W roku kolejnym [2020] odnotowano, znaczny spadek wielkości populacji rozpoznawanej, (...) W kwietniu 2020 roku odnotowano najniższą liczbę pacjentów, (...) bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/028/AWA/Tecentrig

⁸ Należy zauważyć, że największa dynamika zmian populacji została odnotowana dla roku 2020 – największy spadek wielkości populacji rozpoznawanej (...) W maju 2020 roku odnotowano najniższą liczbę pacjentów (...) bipold.aotm.gov.pl/zlecenia_mz/2022/011/AWA/Rinvog

⁹ (...) największa zmiana została odnotowana dla porównania 2020/2019 r/r, gdzie wykazano 17% spadek populacji (...) W kwietniu 2020 roku odnotowano najniższą liczbę pacjentów (...) bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/037/AWA/Ozurdex

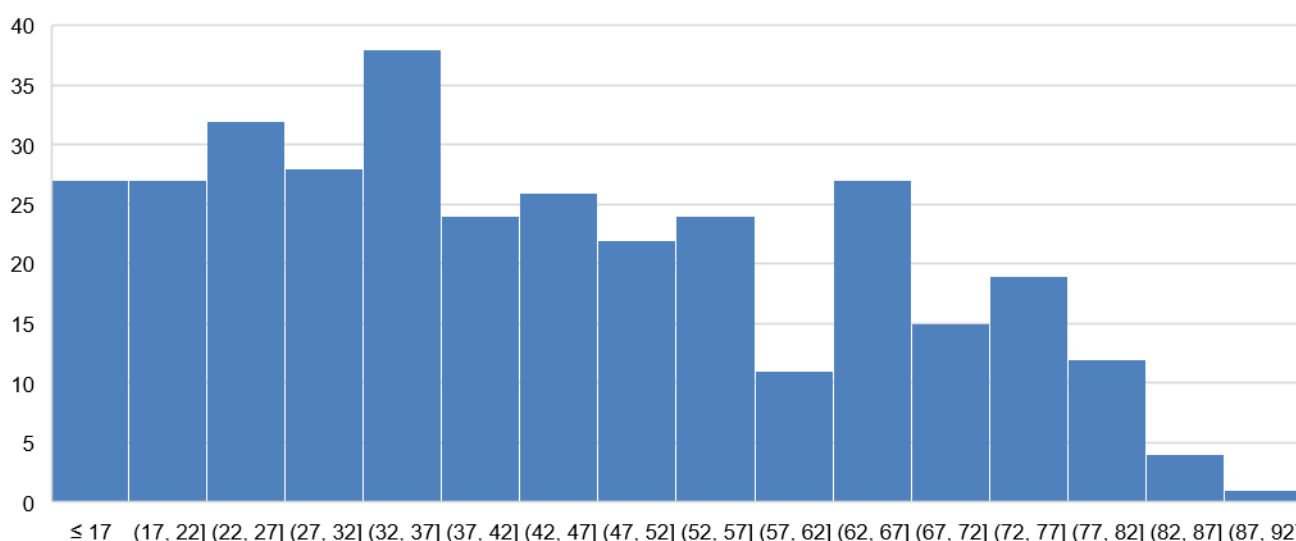
¹⁰ https://demografia.stat.gov.pl/BazaDemografia/Downloader.aspx?file=pl_lud_2021_00_01.zip&sys=lud

Oszacowanie rozpowszechnienia nocnej napadowej hemoglobinurii, rozumianego jako chorobowość rejestrowa w województwach w oparciu o oddział NFZ przeprowadzono dla populacji pacjentów zidentyfikowanych zgodnie z podejściem opisanym jako Metoda I. Oszacowano, że istnieje grupa pacjentów migrująca między oddziałami wojewódzkimi, łącznie było to 28,45% pacjentów ogółem. Najwięcej sprawozdanych pacjentów było w województwach mazowieckim, śląskim oraz dolnośląskim.

Uwzględniając populację województw, w 2021 roku chorobowość wahała się

- od 0 przypadków / 100 000 mieszkańców w województwach lubuskim, opolskim i świętokrzyskim
- do 0,683 przypadków / 100 000 mieszkańców w województwie mazowieckim.

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



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

Analiza danych sprawozdawczo-rozliczeniowych, wykazała że zidentyfikowana populacja pacjentów stanowi populację osób w bardzo zróżnicowanym wieku, przy czym pod uwagę wzięto całą zidentyfikowaną populację na przestrzeni wszystkich ośmiu lat sprawozdawczych. Obliczenia przedstawiono dla minimalnej wartości wieku danego pacjenta – wiek w chwili pierwszego świadczenia zidentyfikowanego zgodnie z przyjętymi warunkami selekcji dla sprawozdanego rozpoznania głównego lub współistniejącego w kodzie D59.5.

Powyżej 18 roku życia, pacjenci rozumiani jako populacja dorosłych, było 310 pacjentów, stanowiących 91,99% populacji ogółem. Części udziałów dla grup w strukturze wiekowej zasadniczo były zbliżone, z zachowaną tendencją malejącą dla populacji generalnej społeczeństwa, z tym że w populacji w przedziale 57-62 odnotowano mniejszą liczbę pacjentów w porównaniu do przedziałów okalających. Udziały płci były porównywalne, z nieznaczną przewagą kobiet (53%). Nie zidentyfikowano zmian demografii pacjentów z PNH identyfikowanych w bazach NFZ w analizowanym okresie czasu, przez co nie przedstawiano danych w podziale na poszczególne lata sprawozdawcze.

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

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Suma
ogółem	72	86	87	99	108	129	131	313
zgon	13	17	15	16	9	7	6	52
% przeżycia	81,94%	80,23%	82,76%	83,84%	91,67%	94,57%	95,42%	84,57%

Aktualność dostępnych danych umożliwia analizę przeżycia pacjentów diagnozowanych do końca 2020 roku (baza zgonów przekazana przez MZ obejmuje maksymalnie okres sprawozdanych zgonów do końca grudnia roku 2020). Dla tak zdefiniowanych kryteriów na ogółem 313 zidentyfikowanych pacjentów odnotowano zgon w przypadku 52 pacjentów, co można wskazać jako przeżycie na poziomie 85%.

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

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Suma
ERYTROPOETYNA (epoetyna/darbepoetyna)									
I.pts.	-	1	-	-	-	-	2	1	4
I.swd.	-	1	-	-	-	-	6	2	9
PRZETOCZENIE KONCENTRATU KRWINEK CZERWONYCH									
I.pts.	14	14	15	12	31	32	31	31	101
I.swd.	61	45	53	29	159	215	195	140	897
ECULIZUMABUM - INJ. 1 MG									
I.pts.	-	-	-	-	21	45	60	59	66
I.swd.	-	-	-	-	258	919	1 372	1 427	3 976
PRZESZCZEPIENIE ALLOGENICZNYCH KOMÓREK KRWIOTWÓRCZYCH OD DAWCY ALTERNATYWNEGO									
I.pts.	6	4	6	3	-	2	2	3	26
Suma pts.	17	16	20	15	39	58	73	72	138
Suma swd.	67	50	59	32	417	1 136	1 575	1 572	4 908

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

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

Zgodnie z kryteriami selekcji określonych jako Metoda III zidentyfikowano **138 pacjentów**, spełniających wymagania włączenia do analizy. Uwagę zwraca fakt znacznej penetracji udziałów wśród wybranych technologii. W pierwszym roku funkcjonowania programu lekowego ekulizumab był zastosowany u 54% pacjentów spełniających kryteria dla roku sprawozdawczego. W roku 2021 odsetek ten wzrósł do 82%. Powyższe można interpretować jako stopniowe, postępujące wysycenie rynku, przez co mało prawdopodobne jest znaczne poszerzenie populacji pacjentów leczonych w ramach programu z ekulizumabem i rawulizumabem w PNH.

3.3.3. Dane dla programu lekowego B.96

Według danych od 2018 roku do końca 2021 roku produkt rozliczeniowy o nazwie *kwalfikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności* został sprawozdany u 72 pacjentów, z których do leczenia w ramach programu włączono w sumie 66 pacjentów. Analizując wiek wejścia pacjenta do programu lekowego odnotowano, że 1 pacjenta można przypisać do kategorii pediatrycznej, rozumianej jako osoby przed ukończeniem 18-go roku życia. Pacjent w chwili wejścia do programu miał 16 lat. Zgodnie z uproszczonym szacunkiem do programu lekowego średnio rocznie włączano 16 pacjentów dorosłych. Zauważalny jest znaczny spadek w liczbie pacjentów włączanych do analizowanego programu lekowego, tak jak w drugim roku obowiązywania decyzji refundacyjnej – 2019 – włączono 25 nowych pacjentów, tak w ubiegłym roku, w pełni sprawozdanym – 2021 – włączono zaledwie 3 nowych pacjentów. Może być to związane z wysyceniem populacji pacjentów z PNH, którzy kwalifikowaliby się do leczenia ekulizumabem. Struktura demograficzna pacjentów leczonych ekulizumabem uległa nieznaczącej zmianie, w pierwszym roku funkcjonowania programu, 71% pacjentów było płci żeńskiej. Udział ten zmniejszył się do poziomu 64% w roku 2021.

Tabela 11. Charakterystyka populacji włączanej i leczonej w ramach programu B.96 (leczenie PNH)

	2018	2019	2020	2021	Suma końcowa
nowe włączenia					
suma	21	25	17	3	66
leczeni ogółem					
suma	21	45	60	59	66

W związku z faktem, że tylko jeden pacjent należał do kategorii populacji pediatrycznej nie przeprowadzono rozbicia oszacowań w powyższej tabeli. W pierwszym roku funkcjonowania programu włączono 21 pacjentów, w roku kolejnym odnotowano wzrost do poziomu 25 nowych włączeń. W kolejnych latach sprawozdawczych wyraźnie uwidoczniło się spowolnienie rozwoju programu, co wynika z faktu, że zgodnie z przewidywaniami Agencji wyrażonymi w poprzednim postępowaniu ekulizumab w PNH został czasowo usunięty z wykazu.

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

- przyjmujących standardową dawkę ekulizumabu w ustalonym interwale 14 ± 2 dni,
- ze zmodyfikowanym interwałem leczenia. Modyfikacja polegała na tym, że stosowano zwiększenie dawki ekulizumabu w przypadku wystąpienia zdarzeń CAC-BTH (do 1200 mg) oraz zmianą rozkładu (interwału) pomiędzy dni podania,
- dyskontynuacji leczenia w ramach programu rozumianej jako zaprzestanie stosowania ekulizumabu na co najmniej miesiąc przed końcem maksymalnego okresu obserwacji przyjętego jako 31.12.2021 r.,
- zgon pacjenta – analiza ograniczona do 31.12.2020 r. w związku z różnicą w przekazywaniu informacji o zgonie pacjenta.

Standardową dawkę ekulizumabu określono na podstawie ChPL, w którym wskazano, że faza leczenia początkowego: dawka 600 mg, co tydzień przez pierwsze 4 tygodnie. Faza leczenia podtrzymującego: dawka 900 mg, podawana w w piątym tygodniu, a następnie co 14 ± 2 dni. Zweryfikowano przy tym, czy u pacjentów stosowano dawkę podtrzymującą zgodnie z zapisami, ponieważ program nie zezwala na włączenie pacjentów, których leczenie będzie stanowiło kontynuację uprzednio rozpoczętego schematu finansowanego z innych źródeł. Zidentyfikowano, że łącznie u 6 (9,09%) pacjentów nie zastosowano fazy początkowej zgodnie z zapisami.

Analiza wykazała, że u przeważającej części pacjentów modyfikowano interwał dawkowania (62,12%). Modyfikacja polegała zarówno na skróceniu odstępu między co najmniej jednym podaniem do 11-12 dni jak i wydłużeniu odstępu między dawkami do co najmniej 17 dni. W tym miejscu należy przytoczyć treść ChPL, gdzie w ramach specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności odniesiono się do sytuacji przerwania leczenia ekulizumabem pacjentów z PNH. W przypadku zastosowanie takiej modyfikacji należy uważnie obserwować, czy u pacjentów, nie występują przedmiotowe i podmiotowe objawy ciężkiej hemolizy wewnątrznaczyniowej. Ciężką hemolizę rozpoznaje się, gdy aktywność LDH w surowicy jest większa niż przed leczeniem i występuje jedno z poniższych zjawisk:

- bezwzględne zmniejszenie wielkości klonu komórek PNH przekraczające 25% (przy braku rozcieńczenia związanego z przetoczeniem) w ciągu jednego tygodnia lub w czasie krótszym,
- stężenie hemoglobiny 4 g/dl w ciągu tygodnia lub w czasie krótszym,
- dławica piersiowa,
- zmiana stanu psychicznego,
- zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy o 50% lub
- zakrzepica.

W celu wykrycia ciężkiej hemolizy i innych reakcji, każdego pacjenta przerywającego leczenie należy obserwować przez co najmniej 8 tygodni. Jeżeli po odstawieniu ekulizumabu wystąpi ciężka hemoliza, należy rozważyć następujące sposoby postępowania (leczenia): przetoczenie krwi (masy erytrocytarnej) lub transfuzja wymienna, jeżeli odsetek komórek PNH oznaczany metodą cytometrii przepływowej wynosi $>50\%$ wszystkich krwinek czerwonych, podawanie leków przeciwzakrzepowych, stosowanie kortykosteroidów lub ponowne zastosowanie ekulizumabu. W badaniach klinicznych dotyczących PNH 16 pacjentów przerwało leczenie i nie zaobserwowano wówczas ciężkiej hemolizy. Aktualne zapisy programu lekowego zakładają, że Zespół koordynacyjny ds. Leczenia Nocnej Napadowej Hemoglobinurii podejmuje decyzje o możliwości czasowego przerwania profilaktycznego leczenia ekulizumabem po 6 miesiącach leczenia u chorych z niższym ryzykiem nawrotu choroby, u których uzyskano remisję objawów i powrót prawidłowej funkcji narządów wewnętrznych.

Należy również wskazać, że w przypadku sprawy powiązanej, związanej z ponowną oceną wniosku o objęcie refundacją rawulizumabu w leczeniu aHUS, przytoczono wnioski wynikające z opracowania Agencji dotyczącego oceny zasadności możliwości wydłużenia czasu między dawkami lub odstawienia ekulizumabu w oparciu o wartość stężenia CH50.

Odnotowano jeden przypadek, w którym zastosowano zwiększenie dawki ekulizumabu, prawdopodobnie w przypadku wystąpienia zdarzeń typu CAC-BTH (do 1800 mg). U tego pacjenta stosowano również znaczne modyfikacje schematu dawkowania (początkowo zwiększanie interwału do 21 dni, następnie skrócenie do 12 dni).

Dyskontynuację leczenia w ramach programu można było przypisać do 15 (22,73%) pacjentów. W jednym przypadku dyskontynuacja była związana ze zgonem pacjenta, jednak należy mieć na uwadze różnicę w aktualności bazy SWIAD zawierającej informacje o leczeniu oraz bazy zgonów. Średni czas trwania leczenia ekulizumabem, określony na podstawie sprawozdanej minimalnej daty podania ekulizumabu oraz daty

odcienia lub innej określającej maksymalny czas stosowania, u pacjentów z dyskontynuacją wyniósł $510,47 \pm 312,06$ dni. W przypadku pacjentów, których nie określono jako pacjentów z dyskontynuacją czas ten wyniósł $890,47 \pm 321,81$ dni.

Tabela 12. Charakterystyka pacjentów leczonych w programie B.96 (leczenie PNH)

cecha	kategoria	I.pts.	%	X czas leczenia	SD
modyfikacja interwału ECU	NIE	25	37,88%	748,48	410,57
	TAK	41	62,12%	838,02	318,01
dyskontynuacja leczenia	NIE	51	77,27%	890,47	321,81
	TAK	15	22,73%	510,47	312,06
wartość uśredniona		66	-	804,11	355,51

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

Dodatkowo zweryfikowano jaka jest liczba pacjentów, którzy potencjalnie mogliby spełniać warunek związany ze stabilizacją choroby, rozumianą jako stosowanie ekulizumabu przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy. Dla uproszczenia przyjęto, że dotyczyć to może każdego pacjenta, spełniającego kryterium czasowe z wyłączeniem pacjentów, u których zastosowano jakąkolwiek z rozpatrywanych modyfikacji dawkowania. Wykazano, że na łącznie leczonych 59 pacjentów w roku sprawozdawczym 2021, kryterium uprawniające do ewentualnej zmiany leczenia na rawulizumab może dotyczyć **18 pacjentów** (31% ogółem).

Łącznie u 66 pacjentów zidentyfikowanych jako leczonych w ramach programu B.96 odnotowano 3 975 wizyt polegających na podaniu pacjentowi ekulizumabu. Rozpatrywano w jakim trybie rozliczne jest podawanie tej substancji czynnej. Łącznie rozliczono:

- 75 (1,89%) wizyt w trybie hospitalizacji standardowej,
- 633 (15,92%) podań ekulizumabu w trybie ambulatoryjnym,
- z kolei najwięcej podań zostało wykonanych jako hospitalizacja jednego dnia – 3 184 (80,10%) przypadki.

Brak sprawozdania produktu rozliczeniowego właściwego do wskazania jako podanie leku w programie lekowym dotyczył łącznie 83 (2,09%) wizyt.

3.3.4. Wielkość refundacji

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

Tabela 13. Wielkość refundacji w zależności od przyjętej metody identyfikacji pacjentów

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Suma
METODA I									
I.pts.	72	86	87	99	108	129	131	129	337
suma*	2,74	1,97	3,19	1,51	12,42	46,12	67,77	72,01	207,74
ref./pts.	37 990,07	22 948,18	36 685,39	15 275,82	115 033,28	357 534,80	517 347,42	558 244,99	616 452,41
METODA III									
I.pts.	17	16	20	15	39	58	73	72	138
suma*	2,12	1,12	2,95	1,31	12,23	45,99	67,65	71,84	205,21
ref./pts.	124 455,05	69 774,07	147 578,20	87 500,42	313 539,31	792 967,48	926 758,46	997 791,21	1 487 033,86

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Suma
PL B.96									
I.pts.	-	-	-	-	29	46	66	61	75
suma*	-	-	-	-	11,89	45,75	67,28	71,38	196,69
ref./pts.	-	-	-	-	409 841,80	994 547,87	1 019 356,93	1 170 171,08	2 622 526,61

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

Uwzględniając wartość świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych z budżetu państwa zarówno rozumianych jako świadczenia w ramach systemu (interwencje nielekowe) jak i świadczenia w ramach farmakoterapii (listy refundacyjne, katalog chemioterapii, program lekowy) ogółem u 337 pacjentów zidentyfikowanych zgodnie z założeniami metody I i II sprawozdano łączne obciążenie budżetu w kwocie 207,74 mln zł. Średnia wartość refundacji przypadająca na pojedynczego pacjenta wyniosła ponad 616 tys. zł. Uwagę zwraca fakt, że wartość finansowania w tej grupie pacjentów wzrosła w roku 2018 (3-krotny wzrost w stosunku do roku 2017), następnie w kolejnych latach wartość była porównywalna i wyniosła nieco ponad pół mln zł. Poziom średniej kwoty refundacji przypadającej na pacjenta wskazuje na podobną dynamikę zmian. Zauważając populację na identyfikację pacjentów według metody III nastąpiła znaczna zmiana we wnioskowaniu odnośnie uśrednionej kwoty refundacji na pacjenta, wzrost do 1,5 mln zł. Przy dodatkowym uwzględnieniu danych ograniczonych do pacjentów kwalifikowanych do leczenia w ramach programu B.96 wartość uśrednionej kwoty refundacji wzrosła do 2,6 mln zł. Patrząc na dane roczne zarówno dla pacjentów identyfikowanych Metodą I jak i Metodą III można zauważyć utrzymujący się wzrostowy trend, dla porównań 2021/2014 wykazano wzrost o 2633% (około dwudziestosześcioletni wzrost) oraz 3396% (ponad trzydziestotrzykrotny wzrost).

Tabela 14. Średnia cena produktów jednostkowych rozliczanych w programie B.95

	2018	2019	2020	2021
kwalifikacja	338,00 zł	338,00 zł	338,00 zł	338,00 zł
ECU	53,97 zł	55,59 zł	54,42 zł	54,43 zł
dgn	4 083,00 zł	4 083,00 zł	4 083,00 zł	4 083,00 zł
hosp 1d	486,72 zł	486,72 zł	486,72 zł	486,72 zł
hosp. dz.	540,80 zł	540,80 zł	-	-
hosp. srd.	486,72 zł	2 228,67 zł	2 190,24 zł	1 257,36 zł
AOS	108,16 zł	108,16 zł	108,16 zł	108,16 zł

kwalifikacja - 5.08.07.0000023 kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności; **ECU** - 5.08.09.0000141 eculizumabum - inj. 1 mg; **dgn** - 5.08.08.0000106 diagnostyka w programie leczenia nocnej napadowej hemoglobinurii; **hosp 1d** - 5.08.07.0000003 hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu; **hosp. dz.** - 5.08.07.0000002 hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci; **hosp. srd.** - 5.08.07.0000001 hospitalizacja związana z wykonaniem programu; **AOS** - 5.08.07.0000004 przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu

Ryczałt na diagnostykę obejmuje:

- do dwóch badań obecności klonów PNH w cytometrze przepływowym,
- 17 oznaczeń zgodnie z pakietem badań: kreatynina, mocznik, aminotransferaza asparaginowa (AspAT), aminotransferaza alaninowa (AlAT), bilirubina całkowita,
- 29 oznaczeń zgodnie z pakietem badań: aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH), morfologia krwi obwodowej z rozmazem.
- Ponadto w szczególnych sytuacjach w celu wykrycia ciężkiej hemolizy i innych reakcji, każdego pacjenta odstawiającego eculizumab należy obserwować przez co najmniej 8 tygodni, stosując przy tym właściwy zestaw badań diagnostycznych.

3.3.5. Opinie ekspertów klinicznych

Prof. UMK Jarosław Czyż, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii dla województwa kujawsko-pomorskiego, wskazuje, że w Polsce nowych pacjentów o masie ciała >10 kg z PNH może być około 0,2/milion mieszkańców rocznie. Ekspert jako źródło danych wskazał pozycję Żupańska 2012. Licząc po średniej liczebności raportowanej przez GUS z ostatnich kilku lat może się to przekładać na około 6-7 pacjentów rocznie. Mając na uwadze wyniki oszacowań przeprowadzonych przez Agencję, dla ostatnich 8 lat sprawozdawczych odnotowano średnio 41,88 nowych przypadków rocznie, co wskazuje na zdecydowanie wyższy poziom niż ten wskazany w oparciu o publikację.

Dr Magdalena Wysocka, Pełnomocnik Dyrektora ds. Programów Lekowych Medycznych i Badań Przesiewowych, Instytut Matki i Dziecka przekazała, że od marca 2018 do programu lekowego leczenia PNH ekulizumabem zostało włączonych **78 pacjentów**:

- w roku 2018 – 22,
- w 2019 – 26,
- w 2020 – 16,
- w 2021 (do 31 marca¹¹) – 3,
- od 1 kwietnia 2022 – 10.

w tym czasie:

- 2 pacjentów wycofało zgodę na leczenie,
- 7 pacjentów zmarło.

Leczonych jest 62 pacjentów-najmłodszy ma lat 20, najstarszy 82 lata.

W tym miejscu należy zwrócić uwagę, że oszacowania dokonane na podstawie metodologii opracowanej przez analityków Agencji wykazują spójność wobec raportowanych przez eksperta danych. Należy przyjąć, że od końca 2021 roku do 24.10.2022 roku zostało poddanych kwalifikacji dodatkowych 10 pacjentów, z których dodatkowych 3 pacjentów zostało włączonych do leczenia (różnica między stanem na dzień 31.12.21 r. a 24.10.22 r.). Dane te wskazują na podobny trend do raportowanych dla lat ubiegłych. Zgodnie z metodologią przyjętą przez analityków Agencji odnotowano, że łącznie u 15 pacjentów odnotowano dyskontynuację leczenia, ekspert wskazuje na poziom nieco niższy – 9 pacjentów. Powyższe potwierdza jednak wysoką wiarygodność danych raportowanych przez zespół analityczny Agencji.

¹¹ Ekulizumab nie był refundowany od 1 kwietnia 2021 do 31 marca 2022 roku (przyp. analityka).

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <https://www.nice.org.uk/>;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) <https://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html>;
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) <http://www.pthit.pl/>;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) <https://www.esmo.org/>;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) <https://www.nccn.org/>;
- British Society for Haematology (BSH) <https://b-s-h.org.uk/>;
- Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) https://ptok.pl/strona_glowna;
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE), <https://kce.fgov.be/>;
- Guidelines Central (GC), <http://www.guidelinecentral.com>;
- National Health and Medical Research Council (NHMRC), <https://www.nhmrc.gov.au>;
- National Guideline Clearinghouse (NGC), <https://www.guideline.gov/>;
- New Zealand Guidelines Group (NZGG), <https://www.health.govt.nz/>;
- Prescrire International, <http://english.prescrire.org/en>;
- The Royal Australian College of General Practitioners (RACGP), <https://www.racgp.org.au/>;
- Trip Database, <https://www.tripdatabase.com/>;
- Alberta Health Services (AHS), <https://www.albertahealthservices.ca/>;
- American Society of Hematology (ASH), <https://ashpublications.org/>.

Wyszukiwanie wytycznych przeprowadzono również w bazie MEDLINE (przez Pubmed), a także przy wykorzystaniu wyszukiwarki internetowej. Wykorzystano słowa kluczowe: ultomiris, ravulizumab, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH, guidelines, consensus, recommendations. Poszukiwano zaleceń wydanych przez towarzystwa naukowe, konsensusów eksperckich, wydanych w ciągu ostatnich 5 lat.

Wyszukiwanie przeprowadzono 17 października 2022 r. W wyniku przeszukiwania odnaleziono trzy dokumenty: wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia PNH opracowane przez panel ekspertów z Belgii (Devos 2018), wytyczne Kanadyjskiej Organizacji PNH i przegląd krajowego rejestru w zakresie leczenia napadowej nocnej hemoglobinurii (CPNHN 2018) oraz konsensus dotyczący diagnostyki i leczenia napadowej nocnej hemoglobinurii opracowany przez Brazylijskie Stowarzyszenie Hematologii, Hemoterapii i Terapii Komórkowej (ABHHTC 2021). Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Spośród odnalezionych dokumentów, jedynie najnowsze wytyczne ABHHTC 2021 wymieniają rawulizumab, jako nowsze przeciwciało monoklonalne, o przedłużonym działaniu. Natomiast wszystkie trzy dokumenty odnoszą się do ekulizumabu, wskazując ekulizumab jako leczenie z wyboru u pacjentów objawowych PNH, z zakrzepicą związaną z PNH lub powikłaniami związanymi z hemolizą.

Tabela 15. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
<p>ABHHTC 2021 (Brazylia) <u>Konflikt interesów:</u> brak</p>	<p>Konsensus dotyczący diagnostyki i leczenia napadowej nocnej hemoglobinurii opracowany przez Brazylijskie Stowarzyszenie Hematologii, Hemoterapii i Terapii Komórkowej <u>Kryteria włączenia do terapii ekulizumabem:</u> pacjenci z hemolizą (LDH \geq 1.5 ULN), z objawami choroby i spełniający poniższe kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hb < 7 g/dL or Hb < 10 g/dL, iw co najmniej dwóch niezależnych pomiarach u pacjentów z objawami ze strony układu sercowego • zakrzepica związana z PNH • powikłania hemolizy: niewydolność nerek, nadciśnienie płucne • ból podbrzusza i/lub dysfagia i/lub zaburzenia erekcji • ciąża, zwłaszcza u pacjentek z komplikacjami ciążowymi w wywiadzie. <p>Należy podkreślić, że powyższe kryteria są wystarczające, aby rozważyć włączenie terapii ekulizumabem niezależnie od konieczności wykonania transfuzji, ani od wie kości klonu PNH (pomimo, iż wiadomo, że wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia hemolizy wewnątrznaczyniowej występuje u pacjentów z dużym odsetkiem klonu PNH [>50%])</p> <p><u>Postępowanie w PNH:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Klasyczna: ekulizumab. • PNH w kontekście innych pierwotnych zaburzeń szpiku kostnego: ekulizumab może przynieść korzyści. • Subkliniczna: brak specyficznej terapii, leczenie zależne od nasilenia niewydolności szpiku kostnego. <p><u>Rawulizumab</u> - podobna skuteczność i bezpieczeństwo do ekulizumabu, dłuższy biologiczny okres półtrwania, (podawanie co 8 tygodni).</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i></p>
<p>CPNHN 2018 (Kanada) <u>Konflikt interesów:</u> brak</p>	<p>Wytyczne Kanadyjskiej Organizacji PNH i przegląd krajowego rejestru w zakresie leczenia napadowej nocnej hemoglobinurii. <u>Terapia ekulizumabem:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapię ekulizumabem należy rozpocząć u pacjentów z cPNH leukocytów >10%, ze znaczącą hemolizą wewnątrznaczyniową i objawową niedokrwistością, zakrzepicą, niewydolnością nerek, niewydolnością lub nadciśnieniem płucnym, bólem brzucha lub dysfagią wymagającymi przyjęcia lub analgezji opioidowej, • Terapię ekulizumabem należy rozważyć u pacjentów z cPNH leukocytów >10%, ze znaczącą hemolizą wewnątrznaczyniową, którzy odczuwają zmęczenie uniemożliwiające działanie oraz u pacjentek w ciąży. • Ekulizumab i terapia immunosupresyjna powinny być stosowane jednocześnie w sytuacjach, w których obie terapie są wskazane. • W przypadku wystąpienia przełomu hemolitycznego należy monitorować przyczynę i okoliczności jego wystąpienia. W pojedynczych przypadkach nie będzie potrzebna zmiana dawkowania ekulizumabu. Standardowo, zaleca się zwiększyć dawkę ekulizumabu lub skrócić czas pomiędzy infuzjami. • Terapia ekulizumabem powinna być kontynuowana w trakcie ciąży po rozważeniu ryzyk i korzyści, z uwagą na fakt, iż objawy PNH zwykle nasilają się w trakcie ciąży i aktualne dowody naukowe nie wskazują jasne ryzyko dla noworodków. Należy monitorować pacjentki ciężarne, szczególnie po zakończeniu pierwszego semestru, jako że ponad połowa pacjentek wymaga zwiększenia dawki lub częstości podawania ekulizumabu. <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i></p>
<p>Devos 2018 (Belgia) <u>Konflikt interesów:</u> firma Alexion Pharma zapewniła wsparcie logistyczne</p>	<p>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia PNH opracowane przez panel ekspertów z Belgii Wytyczne opracowane przez zespół 8 ekspertów, którzy podczas trzech spotkań opracowali zalecenia postępowania.</p> <p><u>Terapia ekulizumabem:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dawka indukcyjna 600 mg jest podawana dożylnie co 7 dni czterokrotnie, następnie dawka podtrzymująca 900 mg wymaga podawania 900 mg ekulizumabu co 14 dni (poziom rekomendacji A) • Pacjenci z dużym odsetkiem klonu PNH (> 50% granulocytów PNH i >10% erytrocytów PNH) w połączeniu ze wzrostem stężenia LDH (wskaźnik hemolizy wewnątrzmięśniowej) i dużą liczbą retikulocytów (wskaźnik właściwej rezerwy szpikowej) powinni skorzystać z terapii ekulizumabem. Leczenie początkowe ekulizumabem pacjentów z poważnymi objawami PNH można rozważyć nawet u pacjentów, u których nie wystąpiła anemia zależna od transfuzji (poziom rekomendacji B) <p><u>Siła rekomendacji:</u> A: rekomendacja powstała w oparciu o spójne dowody wysokiej jakości B: rekomendacja powstała w oparciu o niespójne dowody niższej jakości</p>

PNH – nocna napadowa hemoglobinuria (ang. paroxysmal nocturnal hemoglobinuria), **cPNH** – klony z defektem PNH

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Prof. UMK Jarosław Czyż, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii dla województwa kujawsko-pomorskiego, wskazał, że aktualnie stosowaną technologią w ocenianym wskazaniu jest ekulizumab. Zgłasza jednak problemy związane z dużym obciążeniem systemu opieki zdrowotnej generowanym przez stosowanie tej technologii, brak 100% skuteczności leczenia oraz wysoki koszt.

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

- bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii mogą pacjenci aktywni zawodowo, którzy powrócili do swoich zajęć i obowiązków związanych z wykształceniem i pracą zawodową, dzięki możliwości przyjmowania leku w większych odstępach czasu co 8 tygodni, a nie co 2 tygodnie.
- Odnośnie możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii ekspert wskazuje na brak możliwości powrotu z rawulizumabu na ekulizumab zwłaszcza gdy pojawiają się odpowiedniki ekulizumabu (rok 2023). Jak również na brak możliwości zgodnie z opisem programu przerwania leczenia przy jego nieskuteczności.
- Ekspert dysponuje również informacją, zgodnie z którą prawdopodobnie ulegnie zmianie struktura rynku dostępnych technologii alternatywnych. W procesie refundacyjnym jest pegcetakoplan, który miałyby być stosowany u pacjentów wiek ≥ 18 lat i obecność niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące.
- W związku z tym, że rawulizumab blokuje układ dopełniacza dłużej - okres półtrwania ok. 48 dni, a ekulizumab ma okres półtrwania w fazie eliminacji $11,3 \pm 3,4$ dni, ryzyko wywołania zakażenia meningokokowego/posocznicy wzrasta, należałoby rozważyć, czy podmiot odpowiedzialny nie powinien pokryć kosztów szczepień pacjentów przed rozpoczęciem leczenia.

Zgodnie z opisem aktualnej ChPL produktu leczniczego Aspaveli zawierającego pegcetakoplan jest to produkt do podawania wyłącznie podskórnie za pomocą dostępnej w sprzedaży strzykawkowej pompy infuzyjnej. Ten produkt leczniczy może być podawany samodzielnie przez pacjenta. W przypadku rozpoczynania samodzielnego podawania pacjent zostanie poinstruowany przez wykwalifikowaną osobę należącą do personelu medycznego w zakresie technik infuzji, stosowania strzykawkowej pompy infuzyjnej, prowadzenia notatek dotyczących leczenia, rozpoznawania możliwych działań niepożądanych i działań, które w takim przypadku należy podjąć.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20.10.2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2022 poz. 111), obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego B.96 „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)” jest produkt leczniczy Soliris.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 16. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak	Kod GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Leki dostępne w ramach programu lekowego B.96							
<i>Eculizumabum</i>							
Soliris koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.	05909990643776	18 361,08	19 279,13	19 279,13	0	0

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

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

Tabela 17. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
ekulizumab	<p>W wytycznych zagranicznych organizacji oraz polskich zaleceniach terapeutycznych rekomenduje się leczenie chorych na napadową nocną hemoglobinurię za pomocą ekulizumabu. Jest to aktualnie jedyny dostępny na rynku lek przeciwko tej chorobie. Leczenie wspomagające w przypadku PNH obejmuje stosowanie erytropoetyny, transfuzji krwi lub koncentratu krwinek czerwonych, suplementację kwasu foliowego, żelaza, witaminy B12, stosowanie steroidów, leków immunosupresyjnych oraz przeciwzakrzepowych.</p> <p>Na podstawie informacji zawartych w rozdziale opisującym zalecane opcje terapeutyczne oraz na podstawie wskazania dla produktu leczniczego Ultomiris określonego w ChPL, stwierdzono, że zgodnie z aktualną praktyką kliniczną potencjalnym komparatorem dla rawulizumabu w leczeniu chorych na napadową nocną hemoglobinurię jest ekulizumab (produkt leczniczy Soliris).</p>	wybór komparatora prawidłowy

Zdaniem analityków Agencji wybór komparatora w analizach wnioskodawcy jest prawidłowy, jednakże na podstawie wytycznych klinicznych, opinii ekspertów, do których zwróciła się Agencja w trakcie uprzednio prowadzonego postępowania oraz danych NFZ uzyskanych w toku postępowania, analitycy zauważają możliwość wykonania procedury allo-HSCT u części pacjentów z PNH.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 18. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy na napadową nocną hemoglobinurię: <ul style="list-style-type: none"> u których obserwuje się hemolizę, z objawami klinicznymi wskazującymi na wysoką aktywność choroby; chorzy stabilni klinicznie po co najmniej 6-miesięcznej terapii ekulizumabem 	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy z aHUS, dzieci.	Populacja zgodna z wnioskiem refundacyjnym
Interwencja	Rawulizumab w dawkowaniu zgodnym z ChPL	Niezgodna z kryteriami włączenia	Interwencja zgodna z wnioskiem refundacyjnym
Komparatory	Ekulizumab w dawkowaniu zgodnym z zapisami programu lekowego „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH)” n/d przeglądów systematycznych Brak w badaniach jednoramiennych włączanych do AKL	Inny niż wymieniony	Komparatory zdefiniowane poprawnie
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: unikanie przetoczeń, normalizacja aktywności LDH, zmiana aktywności LDH, częstość występowania normalizacji aktywności LDH, jakość życia, przełom hemolityczny, stabilizacja stężenia hemoglobiny, przetoczenia koncentratu czerwonych krwinek, duże zdarzenia naczyniowe, kliniczna manifestacja PNH, preferencje chorych co do rodzaju terapii, zdarzenia i działania niepożądane.	Niezgodne z założeniami	Wybrane punkty końcowe odpowiadają celom terapii w rozpatrywanej populacji pacjentów Nie zostały wykorzystane w ramach przeprowadzonego wyszukiwania w bazach głównych
Typ badań	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa) oraz badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji). Do analizy włączane będą wyłącznie badania, w których uczestniczyło więcej niż 10 chorych/grupę Publikacje pełnotekstowe. Do analizy włączane będą abstrakty konferencyjne przedstawiające dane dla okresu obserwacji dłuższego niż zawarty w publikacji głównej lub zawierające informacje dotyczące istotnego punktu końcowego, nieuwzględnionego w badaniach głównych.	Opracowania poglądowe, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, abstrakty konferencyjne. Publikacje, które nie zostały opublikowane w pełnym tekście.	Metodologiczne kryteria selekcji zdefiniowane poprawnie
Inne kryteria	Publikacje w językach polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	Kryteria zdefiniowane poprawnie

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

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

- Medline (PubMed),
- EMBASE (Ovid),
- The Cochrane Library,
- rejestry badań klinicznych: National Institutes of Health oraz EU Clinical Trials Register.

Ponadto przeszukano:

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

Jako datę wyszukiwania podano 25 kwietnia 2022 r.

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

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

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji odnaleźli badanie Kulasekararaj 2022, opublikowane po dacie złożenia wniosku przedstawiające dane dla okresu follow-up do 2 lat dla badań RCT Study 301, Study 302.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do analizy wnioskodawcy włączono 2 badania RCT Study 301, Study 302 dla RAW vs EKU – których wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono w publikacjach (Lee 2019, Kulasekararaj 2019) oraz publikacje przedstawiające wyniki dotyczące przedłużonego etapu ww. badań (odpowiednio: Schrezenmeier 2020 wraz z abstraktem Schrezenmeier 2020b oraz Kulasekararaj 2021). Ponadto włączono publikację Brodsky 2021 z analizą post-hoc, abstrakt konferencyjny Hill 2019 oraz publikacje Peipert 2020, odnoszącą się do jakości życia pacjentów.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 19. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
ALXN1210-PNH-301 Lee 2019 Źródło finansowania: Alexion Pharmaceuticals, Inc.	Typ: wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie III fazy; Liczba ośrodków: 123 ośrodki w 25 krajach Liczba ramion: 2 Randomizacja: randomizacja 1:1, ze stratyfikacją ze względu na ilość jednostek przetoczonego koncentratu krwinek czerwonych w ciągu 1 roku przed podaniem 1. dawki badanego leku oraz aktywność LDH podczas badania przesiewowego.	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 18 r. ż. • rozpoznanie PNH • aktywność LDH $\geq 1,5 \times$ GGN • objawy PNH: zmęczenie, hemoglobinuria, ból brzucha, duszność, niedokrwistość, stwierdzone w wywiadzie poważne niepożądane zdarzenie naczyniowe (w tym zakrzepica), dysfagia, zaburzenia erekcji • transfuzja kccz. • stosowanie skutecznej antykoncepcji • zaszczepienie przeciw meningokokom w czasie 3 lat przed lub w momencie rozpoczęcia podawania badanego leku. Pacjenci zaszczepieni <2 tygodnie przed 	Pierwszorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> • unikanie przetoczeń/hemolizy Wybrane drugorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL • BTH • stabilizacja stężenia hemoglobiny • częstość przetoczeń kccz. • duże zdarzenia naczyniowe

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Zaślepienie: brak</p> <p>Typ hipotezy: non-inferiority, RAW vs EKU</p> <p>Interwencja rawulizumab – dawkowanie zgodnie z ChPL</p> <p>Komparator ekulizumab – dawkowanie zgodnie z ChPL</p> <p>Okres obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • etap skringingowy – 4 tygodnie • etap główny (randomizowany) – 26 tygodni (183 dni) • etap follow-up – do roku (Schrezenmeier 2020) 	<p>podaniem pierwszej dawki leku leczenia z wykorzystaniem odpowiedniego antybiotyku do czasu upłynięcia przynajmniej 2 tygodni od szczepienia.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ekspozycja na działanie inhibitora dopełniacza. • masa ciała <40 kg • przeszczepienie szpiku kostnego • zakażenie Neisseria meningitidis • stwierdzone nawracające zakażenia niewiadomego pochodzenia • liczba płytek krwi <30 x 10⁹/l (30 000/μl) lub całkowita liczba neutrofilii <0,5 x 10⁹/l (500/μl); • czynne zakażenie układowe (bakteryjne, wirusowe lub grzybicze) w czasie 14 dni przed pierwszą dawką • obecność gorączki (38°C lub wyższej) w czasie 7 dni przed przyjęciem pierwszej dawki • zakażenie wirusem HIV • zastosowanie żywej, atenuowanej szczepionki w czasie 1 miesiąca przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku • przebyty nowotwór w czasie 5 lat, za wyjątkiem nieczerniakowego raka skóry lub raka szyjki macicy in situ, leczonych i bez dowodu wystąpienia nawrotu • niestabilny stan kliniczny • kobiety planujące zajść w ciążę, będące w ciąży lub karmiące • uczestnictwo w innym badaniu klinicznym lub stosowanie innej terapii eksperymentalnej w czasie 30 dni przed rozpoczęciem przyjmowania badanego leku lub w czasie 5-krotności połowicznego czasu rozpadu przyjmowanej substancji badanej • przebyta lub obecnie trwająca znacząca choroba serca, płuc, nerek, endokrynologiczna lub wątroby, która w opinii badacza lub sponsora badania wyklucza udział chorego w badaniu klinicznym; • stwierdzone lub podejrzewane nadużywanie alkoholu lub narkotyków lub uzależnienie w czasie 1 roku przed rozpoczęciem okresu skringingowego • stwierdzona psychiczna lub inna choroba bądź czynnik ryzyka, który w opinii badacza może wpływać na zdolność chorego do uczestnictwa w badaniu <p>Liczba pacjentów: 246 RAW: 125 EKU: 121</p>	<ul style="list-style-type: none"> • częstotliwość występowania objawów PNH
<p>ALXN1210-PNH-302 Kulasekararaj 2019 Źródło finansowania: Alexion</p>	<p>Typ: wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie III fazy</p> <p>Liczba ośrodków: 49 ośrodków w 11 krajach</p>	<p><u>Kluczowe kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 18 r. ż. • rozpoznanie PNH • uzyskanie klinicznej stabilności podczas leczenia EKU 	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • aktywność LDH;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Pharmaceuticals, Inc.	<p>Liczba ramion: 2</p> <p>Randomizacja: randomizacja 1:1, ze stratyfikacją ze względu na transfuzję krwi w wywiadzie</p> <p>Zaślepienie: brak</p> <p>Typ hipotezy: non-inferiority, RAW vs EKU</p> <p>Interwencja rawulizumab – dawkowanie zgodnie z ChPL</p> <p>Komparator ekulizumab – dawkowanie zgodnie z ChPL</p> <p>Okres obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • etap skringowy – 4 tygodnie; • etap główny (randomizowany) – 26 tygodni (183 dni); • follow-up badania – do 2 lat; (Kulasekaraj 2020) 	<ul style="list-style-type: none"> • aktywność LDH $\leq 1,5 \times$ GGN w badaniu skringowym • stosowanie skutecznej antykoncepcji • w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia meningokokami (N. meningitidis) wszyscy chorzy musieli zostać zaszczepieni w czasie 3 lat przed lub w momencie rozpoczęcia podawania badanego leku. • zaszczepienie przeciw meningokokom w czasie 3 lat przed lub w momencie rozpoczęcia podawania badanego leku. Pacjenci zaszczepieni <2 tygodnie przed podaniem pierwszej dawki leku leczeni z wykorzystaniem odpowiedniego antybiotyku do czasu upłynięcia przynajmniej 2 tygodni od szczepienia. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • aktywność LDH $>2 \times$ GGN w czasie 6 miesięcy przed dniem rozpoczęcia badania • poważne niepożądane zdarzenie naczyniowe w czasie 6 miesięcy przed dniem rozpoczęcia badania • masa ciała <40 kg • przeszczepienie szp ku kostnego • zakażenie N. meningitidis • stwierdzone nawracające zakażenia niewiadomego pochodzenia • liczba płytek krwi $<30 \times 10^9/l$ ($30\ 000/\mu l$) lub całkowita liczba neutrofili $<0,5 \times 10^9/l$ ($500/\mu l$); • czynne zakażenie układowe (bakteryjne, wirusowe lub grzybicze) w czasie 14 dni przed pierwszą dawką • obecność gorączki ($38^\circ C$ lub wyższej) w czasie 7 dni przed przyjęciem pierwszej dawki • zakażenie wirusem HIV • zastosowanie żywej, atenuowanej szczepionki w czasie 1 miesiąca przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku • przebyty nowotwór w wywiadzie, w czasie 5 lat przed badaniem skringowym, za wyjątkiem nieczerniakowego raka skóry lub raka szyjki macicy in situ, leczonych i bez dowodu wystąpienia nawrotu • niestabilny stan kliniczny • kobiety planujące zajść w ciążę, będące w ciąży lub karmiące • uczestnictwo w innym badaniu klinicznym lub stosowanie innej terapii eksperymentalnej w czasie 30 dni przed rozpoczęciem przyjmowania badanego leku lub w czasie 5-krotności połowicznego czasu rozpadu przyjmowanej substancji badanej • przebyta lub obecnie trwająca znacząca choroba serca, płuc, nerek, endokrynologiczna lub wątroby, która w opinii badacza lub sponsora badania wyklucza udział chorego w badaniu klinicznym; 	<p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • BTH • HRQoL • un kanie przetoczeń kkc. • stabilizacja stężenia hemoglobiny • przetoczenia kkc. • duże zdarzenia naczyniowe • preferencje chorych co do rodzaju terapii • częstotliwość występowania objawów PNH.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> stwierdzone lub podejrzewane nadużywanie alkoholu lub narkotyków lub uzależnienie w czasie 1 roku przed rozpoczęciem okresu skringingowego stwierdzona psychiczna lub inna choroba bądź czynnik ryzyka, który w opinii badacza może wpływać na zdolność chorego do uczestnictwa w badaniu <p>Liczba pacjentów: 195 RAW: 97 EKU: 98</p>	

GGN – górna granica normy, **LDH** – dehydrogenaza mleczanowa, **kkc.** – koncentrat krwinek czerwonych, **HRQoL** – jakość życia związana ze zdrowiem, **BTH** – przełom hemolityczny, **RAW** – rawulizumab, **EKU** – ekulizumab, **ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego, **HIV** - ludzki wirus niedoboru odporności

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności badań RCT przeprowadzonej zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego zaproponowaną przez Cochrane.

Wyniki oceny jakości badań wg wnioskodawcy zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 20. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania wg wnioskodawcy

Badanie	Procedura randomizacji	Utajenie randomizacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Niepełna prezentacja wyników	Selektywna prezentacja wyników	Inne czynniki
ALXN1210-PNH-301	niskie	nieznane	wysokie	wysokie	niskie	niskie	niskie
	randomizacja w stosunku 1:1 ze stratyfikacją w oparciu o stwierdzone w wywiadzie przetoczenia krwi i aktywność LDH podczas badań przesiewowych	przydział do grup, za pomocą generowanej losowej sekwencji przy użyciu systemu odpowiedzi głosowej lub strony internetowej	badanie otwarte	badacze byli świadomi przypisanych interwencji	analiza skuteczności dla pełnej populacji pacjentów. Utrata pacjentów z badania oraz przyczyny ich utraty zostały przedstawione	wyniki dla wszystkich punktów końcowych	nie zident.
ALXN1210-PNH-302	niskie	nieznane	wysokie	wysokie	Niskie	niskie	niskie
	randomizacja w stosunku 1:1 ze stratyfikacją w oparciu o stwierdzone w wywiadzie przetoczenia krwi.	przydział do grup, za pomocą generowanej losowej sekwencji przy użyciu systemu odpowiedzi głosowej lub strony internetowej	badanie otwarte	badacze byli świadomi przypisanych interwencji	analiza skuteczności dla pełnej populacji pacjentów. Utrata pacjentów z badania oraz przyczyny ich utraty zostały przedstawione	wyniki dla wszystkich punktów końcowych	nie zident.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- W badaniach ALXN1210-PNH-301 oraz ALXN1210-PNH-302, w związku z brakiem zastosowania zaślepienia, błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji i oceną punktów końcowych oceniono w badaniach jako wysoki. Zdaniem wnioskodawcy, ze względu na obiektywność części ocenianych punktów końcowych, metodyka badań nie powinna mieć wpływu na wyniki.

- W obu badaniach błąd systematyczny wynikający z selekcji określono jako niejasny do określenia w stosunku do metody zastosowanej do utajnienia kodu randomizacji.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W Study 301 i 302 wyniki zostały przedstawione zbiorczo dla wszystkich stratyfikowanych grup, co wiąże się z brakiem możliwości oceny wyników w poszczególnych subpopulacjach (ciężkość przebiegu choroby przed przystąpieniem do badania).
- W wyniku alokacji do grup w badaniach 301 oraz 302, do grupy EKU zostali zakwalifikowani pacjenci istotnie częściej zgłaszający wybrane objawy PNH. W Study 301 w pierwszym tygodniu badania ból w klatce piersiowej w grupie EKU występował 4 razy częściej, natomiast w Study 302 w pierwszym tygodniu badania, wśród pacjentów z grupy EKU częściej zgłaszano zmęczenie.
- W badaniu 301 wyniki dla drugorzędowego punktu końcowego zaburzenia erekcji zostały procentowo przedstawione dla całej populacji w grupach RAW i EKU, zamiast dla grupy mężczyzn. Zaprezentowanie wyniku w ten sposób może skutkować błędną interpretacją.
- W badaniu 301 ocena w skali FACIT-F była dokonana 5-krotnie w fazie głównej badania, natomiast w fazie follow-up badanie przeprowadzono raz w 52 tyg. Taka rozbieżność okresów obserwacji może stanowić ograniczenie wnioskowania dotyczącego jakości życia w przedłużonej fazie badania.
- Wnioskodawca powołuje się na minimalizację popełnienia błędu systematycznego, pomimo braku zaślepienia pacjentów oraz badaczy, wskazując na obiektywność ocenianych punktów końcowych. Warto jednak zaznaczyć, że brak zaślepienia może mieć istotny wpływ na uzyskane wyniki.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- brak badań obserwacyjnych uniemożliwił weryfikację wyników uzyskanych w badaniach klinicznych z danymi z obserwacji w warunkach zbliżonych do praktyki klinicznej w zróżnicowanej populacji chorych;
- część danych odczytano z wykresów, w związku z czym należy je interpretować z ostrożnością.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

[Study 301] Przeważającą, stanowiącą ponad 52% populacji była rasa azjatycka, populacja rasy kaukaskiej stanowiła ok. 38%. Uwagę zwraca fakt, że w grupie RAW populacja azjatycka stanowiła 57,6%, natomiast w grupie EKU 47,1%. Natomiast populacja rasy kaukaskiej stanowiła 34,4% badanych w grupie RAW oraz 42,1% w grupie EKU. Przewaga populacji azjatyckiej w grupie RAW stanowi ograniczenie wnioskowania dotyczącego skuteczności rawulizumabu w populacji kaukaskiej, w szczególności biorąc pod uwagę, że wyniki nie zostały przedstawione w podziale na subpopulacje.

[Study 302] Większość stanowiła populacja kaukaska (56,9%), populacja azjatycka była drugą pod względem liczebności (27,7%). Analogicznie do ograniczenia dotyczącego Study 301, istnieje istotna różnica stosunków w udziale populacji względem siebie w grupach RAW i EKU. Różnice w udziale populacji rasy kaukaskiej i azjatyckiej między badaniami 301 i 302 stanowi potencjalne ograniczenie w porównaniu skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa rawulizumabu z ekulizumabem.

Wnioskodawca przedstawiając częstość występowania objawów klinicznych PNH w badaniach 301 i 302 stwierdza brak znamienych statystycznie różnic między grupami RAW i EKU. W przypadku badania 301 istotną statystycznie różnicą jest częstość występowania bólu w klatce piersiowej w pierwszym tygodniu badania. Wskazuje to na istotną różnicę między populacjami rozpoczynającymi leczenie. W badaniu 302 istotną statystycznie różnicą było częstsze występowanie duszności w grupie EKU w 26. tygodniu.

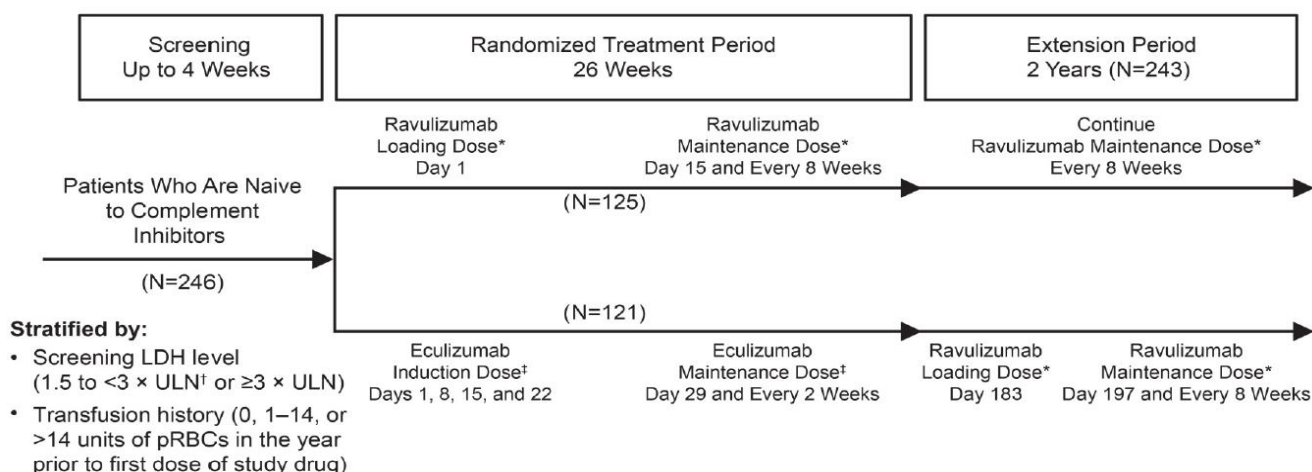
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono wybrane wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy, uzupełnione o wyniki prac włączonych przez analityków. Wszystkie wyniki są dostępne w analizach wnioskodawcy stanowiących załącznik do niniejszego opracowania.

4.2.1.1. Badanie ALXN1210-PNH-301

Badanie ALXN1210-PNH-301 (Lee 2019, Schrezenmeier 2020) zaprojektowano jako randomizowaną, wielośrodkową próbę kliniczną w układzie grup równoległych. Pacjentów poddano stratyfikacji do 6 grup w oparciu o liczbę jednostek przetoczonego koncentratu krwinek czerwonych w ciągu roku przed włączeniem do badania w wywiadzie oraz na podstawie poziomu LDH, następnie w obrębie utworzonych grup poddano randomizacji w stosunku 1:1 do otrzymywania RAW lub EKU. Nie zastosowano zaślepienia pacjentów i badaczy. Do badania włączano dorosłych pacjentów, którzy wcześniej nie stosowali inhibitorów układu dopełniacza. Przebieg badania przedstawiono na wykresie poniżej.



Rysunek 1. Przebieg badania ALXN1210-PNH-301

Zgodnie z planem badania ALXN1210-PNH-301, założono włączenie do badania 214 pacjentów. W wyniku przeprowadzonej rekrutacji do badania włączono 246 uczestników. Charakterystyka wejściowa pacjentów: średnia wieku w grupie rawulizumabu $44,8 \pm 15,2$ lat oraz $46,2 \pm 16,2$ lat w grupie ekulizumabu, odsetek kobiet w ramionach wyniósł odpowiednio 48,0% oraz 43,0%, średnia masa ciała wyniosła odpowiednio $68,2 \pm 15,6$ kg oraz $69,2 \pm 14,9$ kg. Przeważającą, stanowiącą ponad 52% rasą była populacja azjatycka, drugim pod względem liczności odsetkiem była populacja kaukaska (ponad 38%).

Tabela 21. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania

cecha		rawulizumab (N=125)	ekulizumab (N=121)
poziom LDH (U/l)		1 633,5 \pm 778,8	1 578,3 \pm 727,1
odsetek pacjentów z LDH $\geq 3 \times \text{GGN}$ (%)		85,6	86,8
przetoczenie kcz. n (%)	0 j	23 (18,4)	21 (17,4)
	1-14 j	79 (63,2)	78 (64,5)
	>14 j	23 (18,4)	22 (18,2)
poważne niepożądane zdarzenia naczyniowe w tym zakrzepica n (%)		17 (13,6)	25 (20,7)

± - odchylenie standardowe

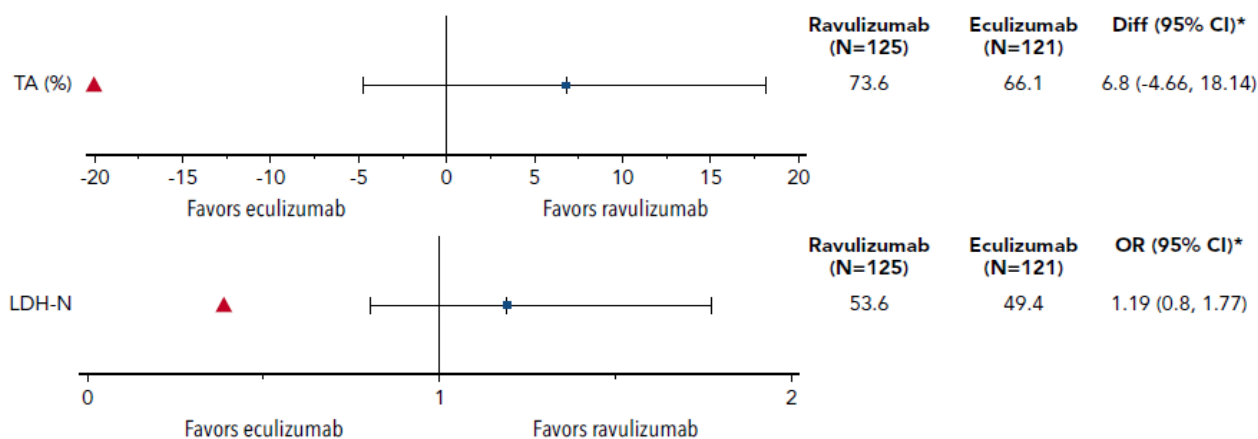
Kwalifikacja pacjentów bez transfuzji w roku poprzedzającym badanie została ograniczona do 20%. Do przedłużonej fazy badania włączono 124 pacjentów (99,2%) z ramienia RAW oraz wszystkich pacjentów, którzy ukończyli fazę główną badania w ramieniu EKU (n=119). Fazę przedłużoną ukończyło 121 pacjentów z grupy RAW oraz 114 z grupy EKU.

Skuteczność leczenia

Hipoteza non-inferiority została oparta na pierwszorzędowych punktach końcowych:

- dolna granica 95% CI dla różnicy w częstości unikania przetoczeń między rawulizumabem i ekulizumabem jest większa niż -20%
- dolna granica 95% CI dla OR (rawulizumab vs ekulizumab) normalizacji LDH jest większa niż OR=0,39

Podejście statystyczne, wykorzystane do analiz TA, zastosowano do analiz BTH i HGB-S.



Rysunek 2. Skuteczność leczenia w badaniu ALXN1210-PNH-301 – pierwszorzędowe punkty końcowe

TA – uniknięcie przetoczenia; **LDH-N** – normalizacja aktywności LDH;

Diff* - odsetek różnic obliczony za pomocą metody stratyfikowanej Newcombe CI

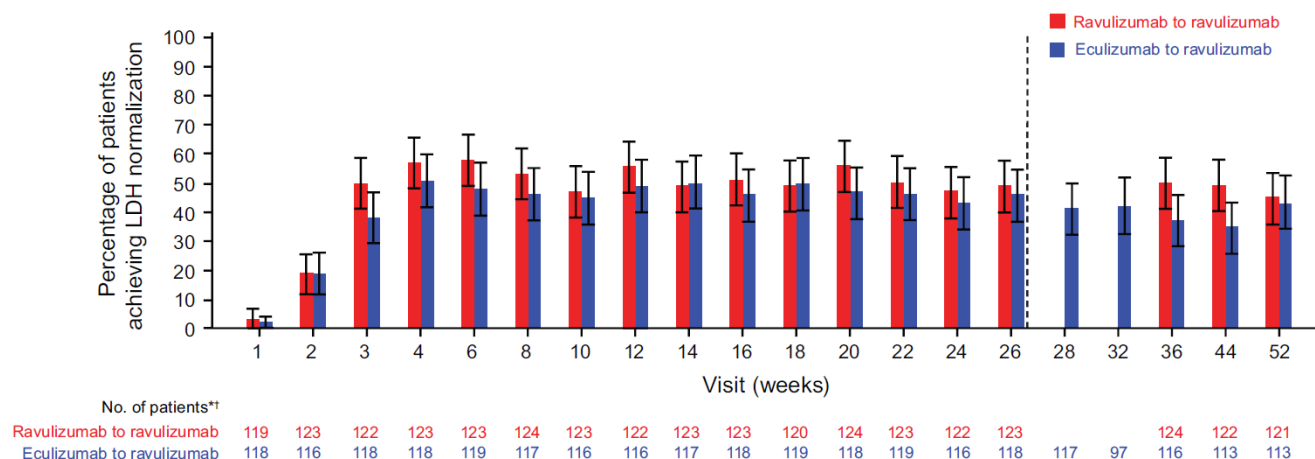
OR* - iloraz szans obliczony za pomocą uogólnionego równania estymacji (GEE) uwzględniającego grupę badaną, grupę stratyfikowaną i wyjściowy poziom LDH

za pomocą czerwonych trójkątów przedstawiono granicę dla osiągnięcia hipotezy non-inferiority

Uniknięcie przetoczeń kkc odnotowano u 73,6% pacjentów z grupy RAW i 66,1% pacjentów z grupy EKU, a różnica między grupami w odsetkach pacjentów wynosiła 6,8 (95% CI: -4,66; 18,14). Skorygowana (do obserwowanej w poprzednich badaniach fazy Ib oraz II. wyjściowej normalizacji LDH) częstość występowania normalizacji aktywności LDH wynosiła w grupie RAW 53,6%, EKU 49,4%.

Skorygowany OR wyniósł **1,19 (95% CI: 0,80; 1,77)** interpretacja: stosowanie rawulizumabu związane było ze zwiększeniem szansy na normalizację aktywności LDH w porównaniu do stosowania ekulizumabu o około 1/5 raza, na podstawie przedstawionych przedziałów ufności, wynik nie jest istotny statystycznie.

Odsetki pacjentów, u których wystąpiła normalizacja LDH zostały przedstawione na rysunku poniżej.

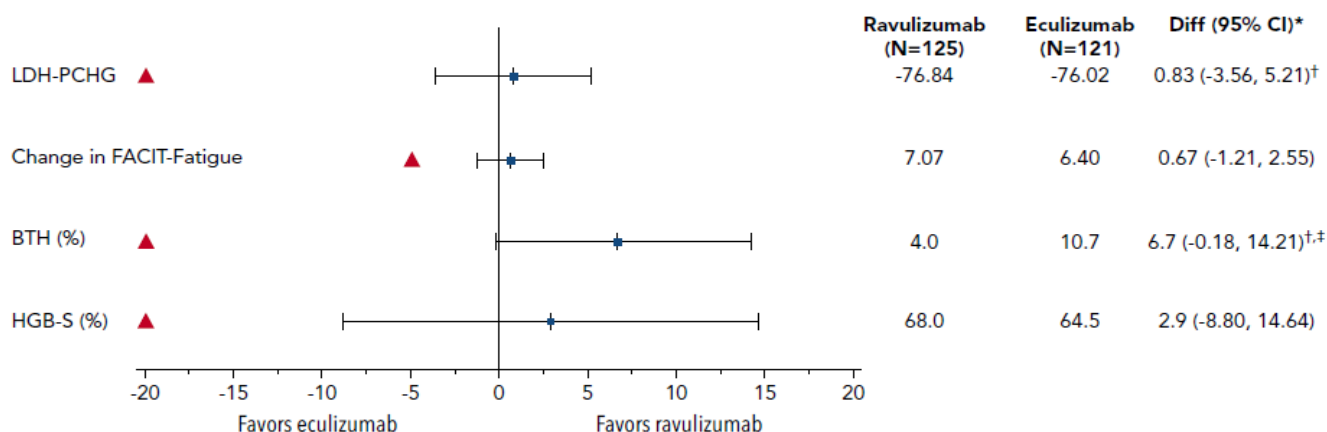


Rysunek 3. Odsetek pacjentów uzyskujących normalizację LDH w grupach RAW i EKU

Czas do wystąpienia normalizacji aktywności LDH stanowił dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu, mediana u pacjentów w grupie EKU (29 dni) była większa o 5 dni od grupy RAW (24 dni). W grupie RAW odsetek pacjentów z normalizacją LDH był wyższy podczas większości wizyt. Wyniku nie interpretowano pod kątem istotności statystycznej ze względu na brak potwierdzenia hipotezy superiority dla wybranych drugorzędowych punktów końcowych.

W wyniku testowania hipotez statystycznych oraz poprzez przyjęty plan statystyczny badania rawulizumab uznany za nie gorszy od ekulizumabu, został przetestowany zgodnie z następującymi kryteriami:

- górna granica 95% CI dla różnicy między grupami w procentowej zmianie LDH była mniejsza niż margines non-inferiority 20%;
- dolna granica 95% CI dla różnicy między leczonymi grupami pod względem zmiany w stosunku do wartości wyjściowej w skali FACIT-Fatigue była większa niż margines non-inferiority -5;
- górna granica 95% CI dla różnicy między leczonymi grupami odsetka pacjentów z przełomem hemolitycznym był mniejszy niż margines non-inferiority wynoszący 20%;
- dolna granica 95% CI dla różnicy w grupach leczonych odsetka pacjentów ze stabilizacją hemoglobiny była większa niż margines non-inferiority wynoszący -20%.



Rysunek 4. Skuteczność leczenia w badaniu ALXN1210-PNH-301 – drugorzędowe punkty końcowe

* Diff dla LDH-PCHG oraz FACIT-F odsetki różnic wykonano za pomocą modelu mieszanego dla powtarzalnych pomiarów (MMRM), dla BTH oraz HGB-S za pomocą metody stratyfikowanej Newcombe

LDH-PCHG – zmiana procentowa LDH; Change in FACIT-Fatigue – zmiana w kwestionariuszu FACIT dotyczącego domeny zmęczenia; BTH – przełom hemolityczny; HGB-S – stabilizacja poziomu hemoglobiny za pomocą czerwonych trójkątów przedstawiono granicę dla osiągnięcia hipotezy non-inferiority

Względem wartości początkowej w ramieniu RAW aktywność LDH zmniejszyła się o 76,84% (73,73; 79,96), w ramieniu EKU o 76,02% (72,83; 79,20). Różnica średnich dla odsetka wynosiła 0,83% (-5,21; 3,56). Różnica w częstości występowania BTH wyniosła 6,7% (-0,18; 14,21), wartość p dla różnicy między grupami wynosiła $p > 0,05$, co skutkowało odstąpieniem od przeprowadzenia dalszych analiz dla hipotezy superiority dla pozostałych punktów końcowych.

Występowanie BTH raportowano w 3 kategoriach:

- związane z niekompletną inhibicją białka C5 w osoczu;
- związane ze stanem pobudzenia układu dopełniacza (infekcje, urazy, operacje);
- niezwiązane z niekompletną inhibicją białka C5 oraz pobudzeniem CAS (nieokreślona).

W ramieniu RAW, spośród 5 (4%) raportowanych BTH 4 były związane ze stanem pobudzenia układu dopełniacza, jedna o nieokreślonej przyczynie. W ramieniu EKU, spośród 15 (10,7%) zdarzeń BTH, 7 było związanych z niekompletną inhibicją białka C5, 4 z infekcjami, dla 4 BTH przyczyna nie została określona. Stabilizacja hemoglobiny stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy. W ramieniu RAW stabilizacja hemoglobiny wystąpiła u 68,0% (59,82; 76,18) pacjentów, w ramieniu EKU u 64,5% (55,93; 72,99) pacjentów. Różnica między grupami wyniosła 2,9% (-8,80; 14,64). W fazie przedłużonej badania w ramieniu RAW BTH wystąpiły u 5 pacjentów (razem 7 BTH), w grupie EKU u 2 pacjentów.

Różnice średnich w unikaniu przetoczeń, normalizacji LDH oraz wszystkich kluczowych drugorzędowych punktów końcowych wskazywały na przewagę RAW nad EKU, jednak wyniki te nie były istotne statystycznie. Ocena częstości występowania dużych zdarzeń naczyniowych stanowiła dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy, wystąpiły u 2 (1,6%) uczestników RAW i u 1 (0,8%) EKU, różnica nieistotna statystycznie.

Częstość występowania klinicznych objawów PNH stanowiła dodatkowy, drugorzędowy punkt końcowy. W przypadku pacjentów z obu grup odnotowano zmniejszenie częstości występowania we wszystkich ocenianych objawach. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie, poza bólem w klatce piersiowej w pierwszym tyg. badania. W grupie RAW ból w klatce piersiowej występował 4 razy rzadziej.

Tabela 22. Częstość występowania klinicznych objawów PNH w fazie głównej badania [n (%)]

domena		RAW N=125	EKU N=119	OR (95% CI)	RD (95% CI)
zmęczenie	wartość pocz.	80 (64,0)	76 (63,9)	1,01 (0,60; 1,70)	0,00 (-0,12; 0,12)
	wartość końc.	36 (28,8)	36 (30,3)	0,93 (0,54; 1,62)	-0,01 (-0,13; 0,10)
duszność	wartość pocz.	42 (33,6)	38 (31,9)	1,08 (0,63; 1,84)	0,02 (-0,10; 0,13)
	wartość końc.	18 (14,4)	17 (14,3)	1,01 (0,49; 2,07)	0,00 (-0,09; 0,09)
hemoglobinuria	wartość pocz.	71 (56,8)	56 (47,5) **	1,46 (0,88; 2,41)	0,09 (-0,03; 0,22)
	wartość końc.	13 (10,4)	11 (9,3) **	1,13 (0,48; 2,63)	0,01 (-0,06; 0,09)
zaburzenia erekcji	wartość pocz.	16 (24,6) *	21 (30,9) *	0,73 (0,34; 1,57)	-0,06 (-0,21; 0,09)
	wartość końc.	10 (15,4) *	5 (7,4) *	2,29 (0,74; 7,11)	0,08 (-0,03; 0,19)
ból brzucha	wartość pocz.	17 (13,6)	15 (12,6)	1,09 (0,52; 2,30)	0,01 (-0,07; 0,09)
	wartość końc.	6 (4,8)	6 (5,0)	0,95 (0,30; 3,03)	-0,00 (-0,06; 0,05)
ból w klatce piersiowej	wartość pocz.	5 (4,0)	17 (14,3)	0,25 (0,09; 0,70)	-0,10 (-0,17; -0,03)
	wartość końc.	3 (2,4)	7 (5,9)	0,39 (0,10; 1,56)	-0,03 (-0,08; 0,02)
dysfagia	wartość pocz.	13 (10,4)	16 (13,4)	0,75 (0,34; 1,63)	-0,03 (-0,11; 0,05)
	wartość końc.	3 (2,4)	1 (0,8)	2,90 (0,30; 28,29)	0,02 (-0,02; 0,05)

* w domenie zaburzeń erekcji raportowano dane zbiorczo, mężczyźni w grupie RAW N=65, w grupie EKU N=68, wartości procentowe zostały obliczone przez analityków Agencji

** dla N=118

Bezpieczeństwo

Tabela 23. Zdarzenia niepożądane w badaniu ALXN-1210-PNH-301 – rawulizumab vs ekulizumab [l. pacjentów (%)]

AE	RAW	RAW-RAW	EKU	EKU-RAW
	faza główna 1-27 tyg. N=125	faza przedłużona 28-52 tyg. N=124	faza główna 1-27 tyg. N=121	faza przedłużona 28-52 tyg. N=119
ból głowy	45 (36,0)	6 (4,8)	40 (33,1)	10 (8,4)
nudności	11 (8,8)	2 (1,6)	10 (8,3)	6 (5,0)
zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	11 (8,8)	8 (6,5)	19 (15,7)	15 (12,6)
zapalenie górnych dróg oddechowych	13 (10,4)	10 (8,1)	7 (5,8)	5 (4,2)
wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych	9 (7,2)	3 (2,4)	10 (8,3)	2 (1,7)
gorączka	6 (4,8)	7 (5,6)	13 (10,7)	0 (0)
zawroty głowy	9 (7,2)	0 (0)	7 (5,8)	0 (0)
ból w kończynach	9 (7,2)	0 (0)	7 (5,8)	3 (2,5)
biegunka	10 (8,0)	2 (1,6)	5 (4,1)	4 (3,4)
bóle mięśni	8 (6,4)	1 (0,8)	9 (7,4)	3 (2,5)
ból brzucha	7 (5,6)	3 (2,4)	7 (5,8)	6 (5,0)
ból jamy ustnej i gardła	8 (6,4)	0 (0)	6 (5,0)	1 (0,8)
AEs	110 (88,0)	79 (63,7)	105 (86,8)	89 (74,8)
AEs prowadzące do przerwania leczenia	0 (0)	0 (0)	1 (0,8) **	1 (0,8) **
SAEs*	11 (8,8)	9 (7,3)	9 (7,4)	7 (5,9)
SAEs prowadzące do przerwania leczenia	0 (0)	0 (0)	1 (0,8) **	1 (0,8) **
infekcje meningokokowe	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0) **
zgon	0 (0)	0 (0)	1 (0,8) **	0 (0)

* Poważne zdarzenia niepożądane w grupie rawulizumabu: niedokrwistość, niedokrwistość aplastyczna, neutropenia, trombocytopenia, niewydolność lewej komory serca, niedokrwienie mięśnia sercowego, gorączka, leptospiroza, zakażenia, zranienia szarpań, mięśniak gładki macicy, kolka nerkowa i zakrzepica żył głębokich.

Poważne zdarzenia niepożądane w grupie ekulizumabu: gorączka, niedrożność jelit, neutropenia, zapalenie okrężnicy, ropień kończyn, zapalenie tkanki łącznej, infekcja, zapalenie płuc (niezależnie od czynnika etiologicznego), wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych, gruczolakorak okrężnicy, gruczolakorak płuc

** Jeden z pacjentów z ramienia ekulizumabu zmarł na raka płuc (brak związku z badaniem) w przedłużonej fazie badania

Zdarzenia niepożądane zaobserwowano u 88% pacjentów z grupy RAW oraz u 86,8% z grupy EKU. Najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym był ból głowy (36,0% i 33,1% odpowiednio w grupie RAW i EKU). W grupie RAW częściej obserwowano zapalenie górnych dróg oddechowych (8,8% vs 5,8% w grupie EKU) oraz biegunki (7,2% vs 4,1% w grupie EKU). Dwudziestu pacjentów doświadczyło ciężkich zdarzeń niepożądanych. Infekcje meningokokowe nie wystąpiły w żadnym z ramion. Jedynym zdarzeniem niepożądanym skutkującym przerwaniem leczenia był zgon związany z rakiem płuc uczestnika badania w ramieniu EKU.

Jakość życia

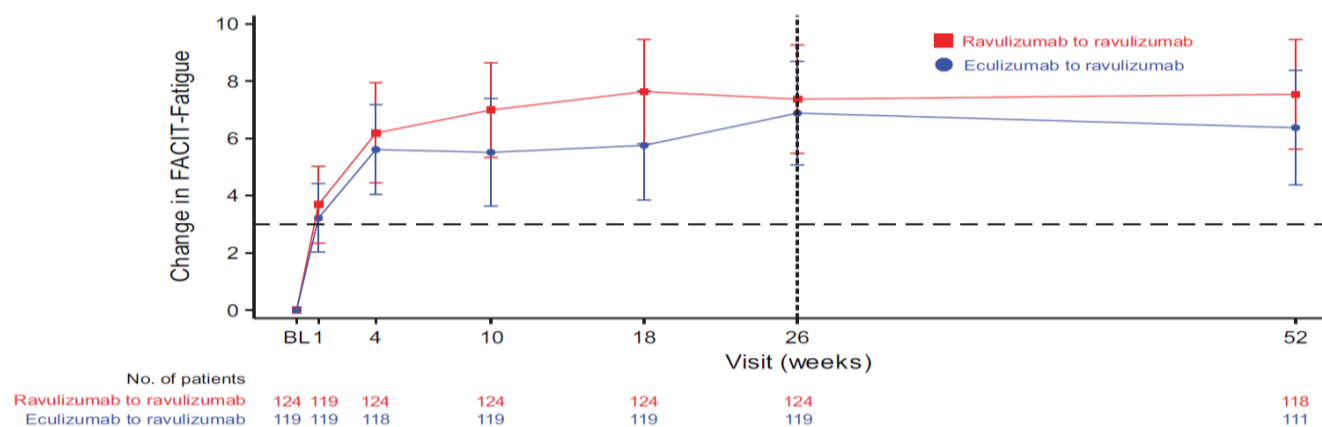
Oceny jakości życia dokonano z wykorzystaniem FACIT-F. Kwestionariusz FACIT-F jest 13-elementowym narzędziem przeznaczonym do oceny zmęczenia i jego wpływu na codzienne czynności i funkcjonowanie w wielu chorobach przewlekłych. Obejmuje takie elementy, jak zmęczenie, osłabienie, apatię, brak energii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

Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza FACIT-F stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy. Wykazano, że rawulizumab był nie gorszy od ekulizumabu w przypadku oceny zmiany wyniku w kwestionariuszu FACIT-F względem wartości z początku badania. Różnica średnich wynosiła 0,67 (-1,21; 2,55), a dolna granica przedziału ufności dla otrzymanej różnicy średnich była wyższa od wartości -5,0 wymaganej dla potwierdzenia hipotezy non-inferiority.

Częstość występowania ≥ 3 -punktowej poprawy wyniku w kwestionariuszu FACIT-F oraz ≥ 10 -punktowej poprawy wyniku w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 stanowiła dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy.

Tabela 24. Częstość występowania poprawy w kwestionariuszach FACIT-F oraz EORTC QLQ-C30

Domena	RAW	EKU	OR (95% CI)	RD (95% CI)
	n (%)	n (%)		
Częstość występowania ≥ 3-punktowej poprawy wyniku w kwestionariuszu FACIT-F				
Zmęczenie	77 (61,6)	71 (58,7)	1,13 (0,68; 1,88)	0,03 (-0,09; 0,15)
Częstość występowania ≥ 10-punktowej poprawy wyniku w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30				
Ogólny stan zdrowia	64 (51,2)	55 (45,5)	1,26 (0,76; 2,08)	0,06 (-0,07; 0,18)
Funkcjonowanie fizyczne	60 (48,0)	53 (43,8)	1,18 (0,72; 1,96)	0,04 (-0,08; 0,17)
Zmęczenie	92 (73,6)	77 (63,6)	1,59 (0,93; 2,74)	0,10 (-0,02; 0,22)



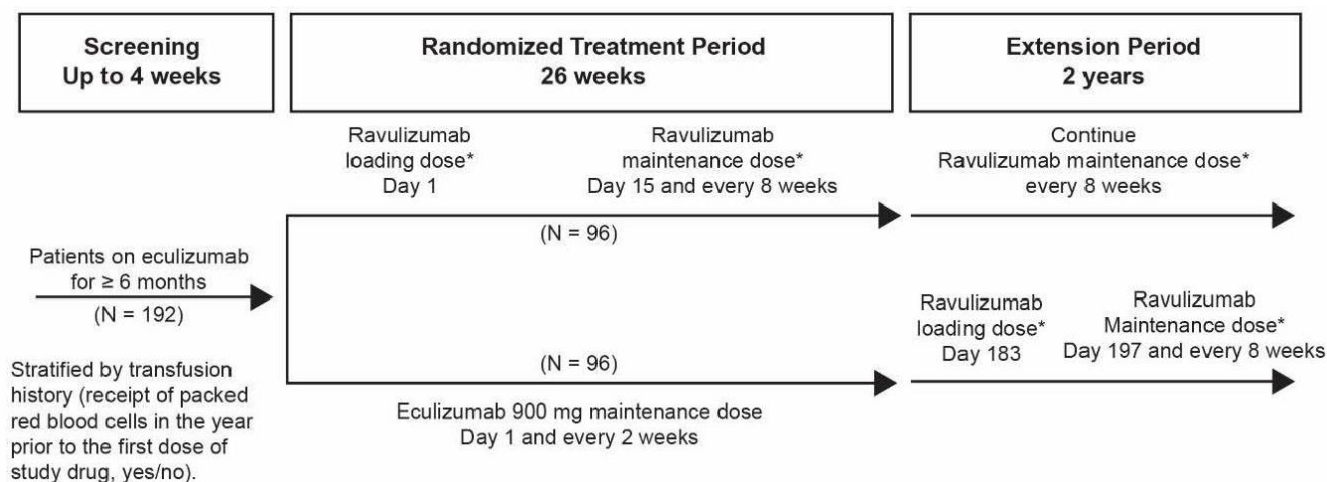
Rysunek 5. Średnia (95% CI) zmiana od początku badania w kwestionariuszu FACIT-F

Jakość życia w badaniu 301 była badana 5-krotnie w głównej fazie badania (1., 4., 10., 18., oraz 26 tyg.), natomiast w fazie przedłużonej 1-krotnie, jedynie w 52. tyg. badania. Stosowanie różnych okresów obserwacji może ograniczać wnioskowanie dotyczące jakości życia w fazie follow-up. W fazie głównej badania większa zmiana w porównaniu do wartości początkowej była zauważalna w grupie RAW 7,1 pkt, w grupie EKU 6,4 pkt.

W fazie przedłużonej, w której wszyscy uczestnicy badania otrzymywali rawulizumab (RAW-RAW vs EKU-RAW) utrzymała się dysproporcja między badanymi grupami. W grupie RAW-RAW procent pacjentów, u których nastąpiła poprawa ≥ 3 punktów FACIT-F wzrósł z 61,6% do 64,5%, w grupie EKU-RAW spadł z 58,7% do 57,1%.

4.2.1.2. Badanie ALXN1210-PNH-302

Badanie ALXN1210-PNH-302 (Kulasekararaj 2019, Kulasekararaj 2020) zaprojektowano jako randomizowaną, wielośrodkową próbę kliniczną w układzie grup równoległych. Pacjentów poddano stratyfikacji w oparciu o liczbę przetoczeń kkc., następnie w obrębie utworzonych grup poddano randomizacji w stosunku 1:1 do otrzymywania RAW lub EKU. Nie zastosowano zaślepienia pacjentów i lekarzy. Do badania włączano dorosłych pacjentów, którzy przyjmowali ekulizumab przez co najmniej 6 miesięcy. Przebieg badania ALXN1210-PNH-302 został przedstawiony na poniższym wykresie.



Rysunek 6. Przebieg badania ALXN1210-PNH-302

Charakterystyka wejściowa pacjentów: średnia wieku w grupie rawulizumabu $46,6 \pm 14,4$ lat oraz $48,8 \pm 14,0$ lat w grupie ekulizumabu, odsetek kobiet w ramionach wyniósł odpowiednio 48,5% oraz 51,0%, średnia masa ciała wyniosła odpowiednio $72,4 \pm 16,8$ kg oraz $73,4 \pm 14,6$ kg. Przeważającą, stanowiącą ponad 56% rasą była populacja kaukaska, drugą pod względem liczności była populacja azjatycka (ponad 27%).

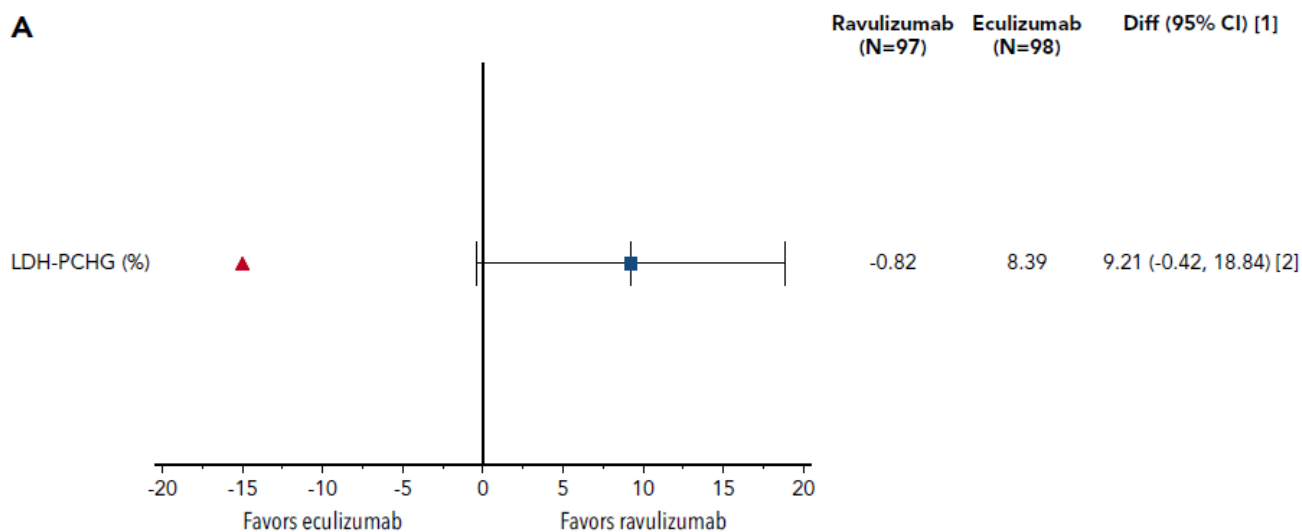
Tabela 25. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania

cecha	rawulizumab (N=98)	ekulizumab (N=97)
poziom LDH (U/l)	$228,0 \pm 48,7$	$235,2 \pm 231,6$
I. pacjentów z wykonanymi przetoczeniami kkc. lub krwi pełnej w ciągu roku przed randomizacją n (%)	13 (13,4)	12 (12,2)
czas leczenia ekulizumabem przed pierwszym podaniem dawki w trakcie badania (lata)	$6,0 \pm 3,5$	$5,6 \pm 3,5$
średnia zawartość hemoglobiny (g/L)	$110,8 \pm 18,4$	$109,1 \pm 18,4$
poważne niepożądane zdarzenia naczyniowe w tym zakrzepica n (%)	28 (28,9)	22 (22,4)

± - odchylenie standardowe

U jednego pacjenta zaprzestano podawania RAW (decyzja pacjenta). W ramieniu ECU u 3 pacjentów zaprzestano podawania: w jednym przypadku decyzji pacjenta, braku skuteczności leczenia u jednego z pacjentów oraz zajścia w ciążę jednej z pacjentek włączonych do badania. Do przedłużonej fazy badania włączono wszystkich pacjentów, którzy ukończyli fazę główną badania (n=191).

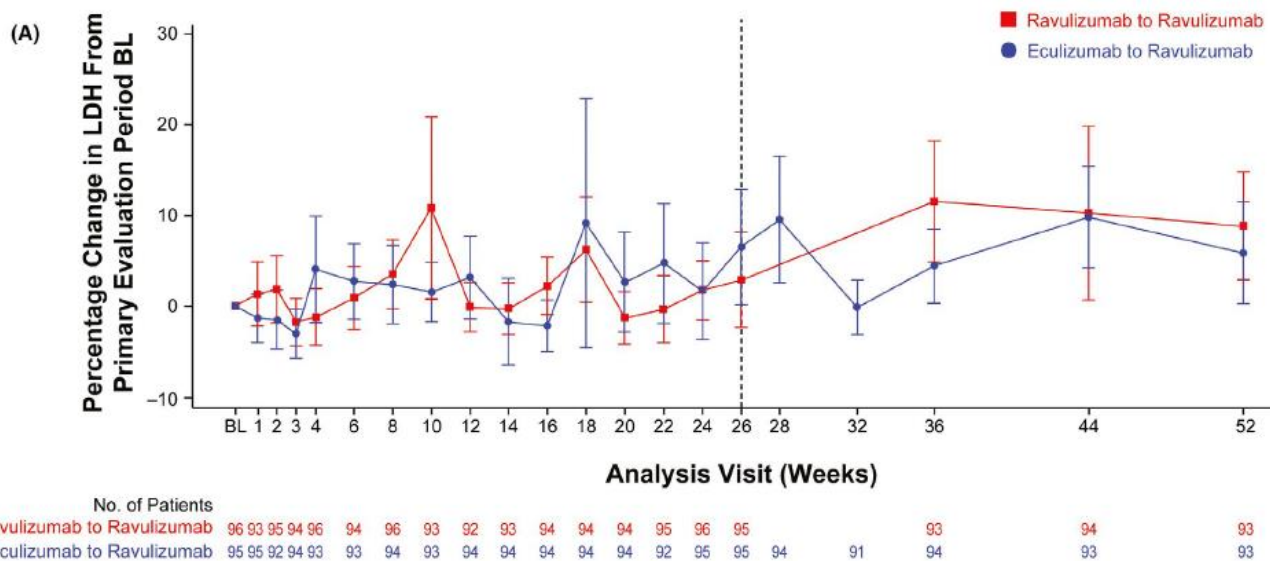
Skuteczność leczenia Kulasekararaj 2019



Rysunek 7. Skuteczność leczenia w badaniu ALXN1210-PNH-302

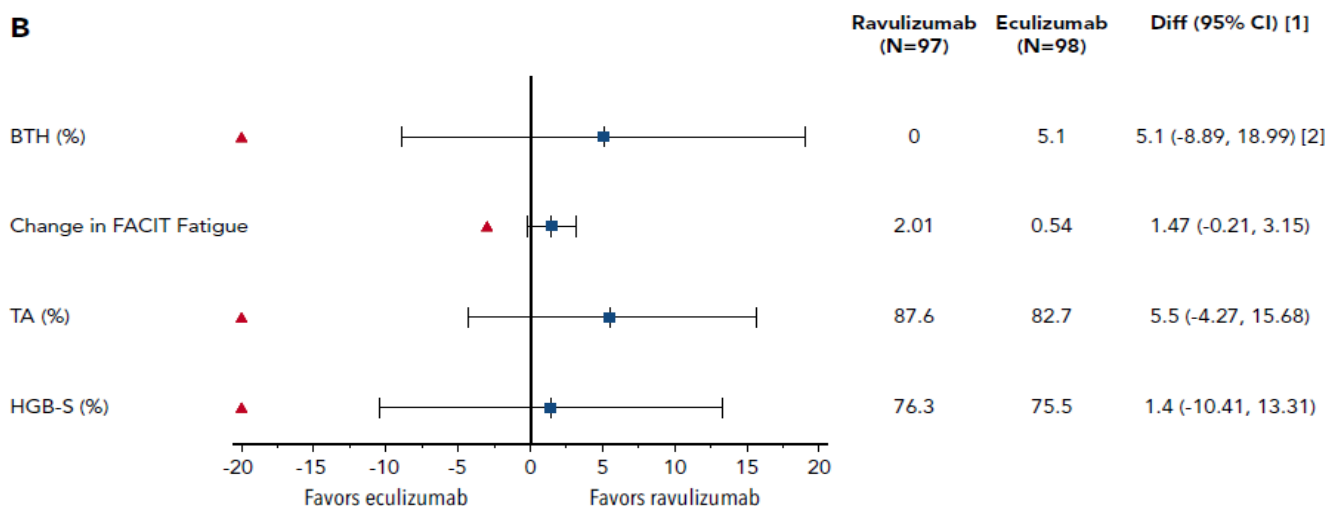
Diff - odsetki różnic wykonano za pomocą modelu mix dla powtarzalnych pomiarów (MMRM) LDH-PCHG – zmiana procentowa LDH za pomocą czerwonego trójkąta przedstawiono granicę dla osiągnięcia hipotezy non-inferiority

Pierwszorzędownym punktem końcowym była procentowa zmiana poziomu LDH względem początku badania. Różnica średnich wynosiła 9,21% (-0,42; 18,84), a dolna granica przedziału ufności dla otrzymanej różnicy średnich była wyższa od wartości -15% wymaganej dla potwierdzenia hipotezy non-inferiority.



Rysunek 8. Średnia (95% CI) procentowa zmiana poziomu LDH od początku badania ALXN1210-PNH-302

W przedłużonej fazie badania średnie poziomy LDH osiągały wartości bliskie GGN. W ramieniu RAW-RAW średnia zmiana (SD) wynosiła 8,8% (29%), podczas gdy w ramieniu ECU-RAW 5,8% (27%). Przeprowadzono testowanie hipotezy superiority dla oceny zmiany aktywności LDH względem początku badania, nie wykazało istotnych statystycznie różnic między grupami (p=0,058), w związku z czym odstąpiono od dalszego testowania hipotezy superiority. Procentowa zmiana poziomu LDH charakteryzowała się dużą zmiennością w trakcie badania. W fazie przedłużonej od 32. tygodnia średnia procentowa zmiana poziomu LDH w grupie otrzymującej ECU-RAW była niższa niż w grupie RAW-RAW.



Rysunek 9. Skuteczność leczenia w badaniu ALXN1210-PNH-302 faza główna

Diff dla FACIT* - odsetek różnic obliczony za pomocą modelu mieszanego dla powtarzalnych pomiarów, dla BTH, TA oraz HGB-S za pomocą metody stratyfikowanej Newcombe CI; (różnica BTH ekulizumab – ravulizumab)

BTH – przetóm hemolityczny; **Change in FACIT-Fatigue** – zmiana w kwestionariuszu FACIT-Zmęczenie; **TA** – unikanie przetoczeń i LDH; **HGB-S** – stabilizacja hemoglobiny

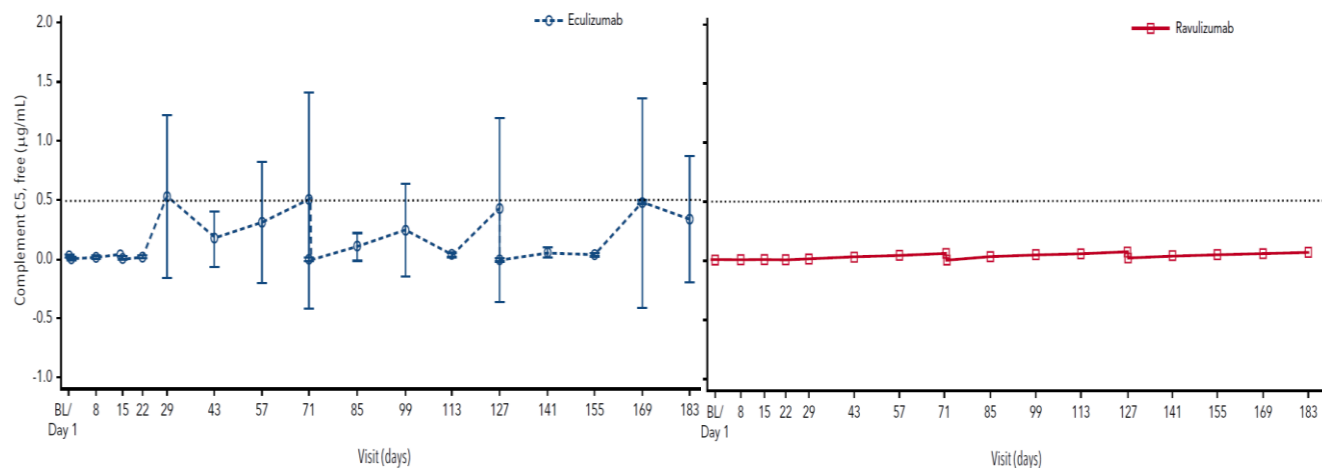
za pomocą czerwonych trójkątów przedstawiono granicę potwierdzenia hipotezy non-inferiority.

Częstość występowania BTH stanowiła drugorzędowy punkt końcowy. Przetóm hemolityczny nie wystąpił u żadnego z pacjentów w grupie RAW i 5 w grupie ECU. Spośród 5 (5,1%) raportowanych BTH 4 były związane z infekcjami (pobudzenie układu dopełniacza), jedna o nieokreślonej przyczynie. W fazie przedłużonej badania (27-52 tyg.) w grupie RAW-RAW odnotowano BTH u 3 (3,1%) pacjentów, natomiast w grupie ECU-RAW u 1 pacjenta (1,1%).

Uniknięcia przetoczeń odnotowano u 85 pacjentów (87,6%) w grupie RAW oraz u 81 pacjentów (82,7%) w grupie ECU. Różnica między grupami wyniosła 5,5% (-4,27; 15,8) W przedłużonej fazie badania (N=191) uniknięcia przetoczeń odnotowano u 82,7% pacjentów w grupie RAW-RAW oraz u 83,2% w grupy ECU-RAW. W obu badanych grupach uniknięto przetoczeń, z porównywalną częstością. Wyniki uzyskane w fazie follow-up są spójne z wynikami z fazy głównej badania i wskazują na podobną skuteczność w unikaniu przetoczeń w obu badanych grupach.

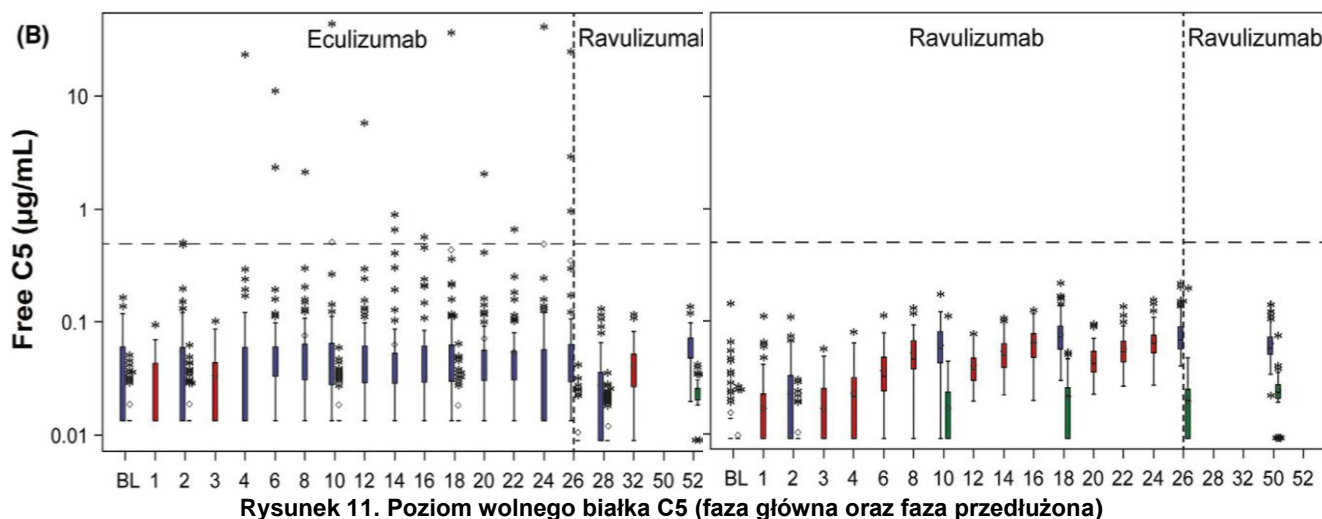
Stabilizacja hemoglobiny stanowiła drugorzędowy punkt końcowy. W fazie głównej badania 74 (76,3%) pacjentów w grupie RAW oraz 74 (75,5%) pacjentów w ramieniu ECU osiągnęło stabilizację hemoglobiny. Wyniki fazy follow-up wskazują, że 90,3% pacjentów z grupy RAW-RAW oraz 91,7% z grupy ECU-RAW utrzymało osiągniętą w fazie głównej stabilizację hemoglobiny.

Różnice średnich w normalizacji LDH, częstości BTH, unikaniu przetoczeń oraz stabilizacji poziomu hemoglobiny wskazywały na przewagę rawulizumabu nad ekulizumabem, jednak wyniki te nie były istotne statystycznie (dla $p=0,05$). Wyniki badania ALXN1210-PNH-302 potwierdzają hipotezę non-inferiority dla każdego z ocenianych punktów końcowych.



Rysunek 10. Średni (wąs - 95% CI) poziom wolnego białka C5 w grupie EKU i RAW

Średnie stężenie wolnego białka C5 w obu grupach badania nie przekraczała poziomu 0,5 µg/ml. W grupie RAW obserwowany poziom C5 był stabilny, natomiast w grupie badanej stosującej EKU charakteryzował się zmiennością w czasie. *interpretacja: obserwowane średnie wartości w grupie EKU bliskie poziomowi 0,5 µg/ml mogą wskazywać na suboptymalną inhibicję białka C5 u znacznej części pacjentów.*



Rysunek 11. Poziom wolnego białka C5 (faza główna oraz faza przedłużona)

Pozioma linia pośrodku każdego prostokąta wskazuje medianę, romb średnią

Górne i dolne granice ramki reprezentują odpowiednio 75. i 25. percentyl, wąsy 1,5 przedziału ćwiartkowego dolnego i górnego kwartyli.

Gwiazdki reprezentują wartości odstające

Przerywana pozioma linia wskazuje na stężenie białka C5 0,5 µg/ml).

Przerywane pionowe linie wskazują początek fazy przedłużonej badania.

W grupie EKU średni poziom wolnego białka C5 utrzymywał się na stabilnym poziomie (nie przekraczającym 0,5 µg/ml), w grupie RAW widoczna była charakterystyczna tendencja do wzrostu średniej w okresach między podaniami kolejnych dawek. Pomimo występowania stabilnej średniej wolnego C5 wśród pacjentów z grupy EKU, odnotowano przypadki nieoptymalnej inhibicji białka C5 wyrażające się w przekroczeniu poziomu wolnego C5 u niektórych pacjentów 10 µg/ml. W grupie RAW oraz w fazie przedłużonej badania nie zaobserwowano żadnego przypadku przekroczenia poziomu wolnego C5 powyżej 0,5 µg/ml.

Częstość występowania klinicznych objawów PNH stanowiła dodatkowy, drugorzędowy punkt końcowy. W przypadku pacjentów z grupy RAW pod koniec fazy głównej zmęczenie odnotowano u większej liczby pacjentów w porównaniu do wartości początkowej. W grupie EKU częściej odnotowano duszność i ból brzucha w porównaniu do początku badania. Różnice między grupami nie były znamienne statystycznie, za wyjątkiem duszności, która występowała istotnie statystycznie rzadziej w grupie RAW niż EKU.

Tabela 26. Częstość występowania klinicznych objawów PNH w fazie głównej badania [n (%)]

domena		RAW N=96	EKU N=95	OR (95% CI)	RD (95% CI)
zmęczenie	wartość pocz.	29 (30,2)	38 (40,0)	0,65 (0,36; 1,18)	-0,10 (-0,23; 0,04)
	wartość końc.	42 (43,8)	36 (37,9)	1,27 (0,71; 2,27)	0,06 (-0,08; 0,20)
duszność	wartość pocz.	6 (6,3)	10 (10,5)	0,57 (0,20; 1,63)	-0,04 (-0,12; 0,04)
	wartość końc.	6 (6,3)	17 (17,9)	0,31 (0,11; 0,81)	-0,12 (-0,21; -0,03)
hemoglobinuria	wartość pocz.	4 (4,2)	7 (7,4)	0,55 (0,15; 1,93)	-0,03 (-0,10; 0,03)
	wartość końc.	8 (8,3)	9 (9,5)	0,87 (0,32; 2,36)	-0,01 (-0,09; 0,07)
zaburzenia erekcji	wartość pocz.	5 (10,0) *	7 (14,6) *	0,65 (0,19; 2,21)	-0,05 (-0,18; 0,08)
	wartość końc.	6 (12,0) *	6 (12,5) *	0,95 (0,29; 3,19)	-0,01 (-0,13; 0,12)
ból brzucha	wartość pocz.	5 (5,2)	6 (6,3)	0,82 (0,24; 2,77)	-0,01 (-0,08; 0,06)
	wartość końc.	5 (5,2)	12 (12,6)	0,38 (0,13; 1,12)	-0,07 (-0,15; 0,01)
ból w klatce piersiowej	wartość pocz.	0 (0,0)	1 (1,1)	0,99 (0,14; 7,17)	-0,00 (-0,04; 0,04)
	wartość końc.	2 (2,1)	5 (5,2)	0,99 (0,28; 3,53)	-0,00 (-0,06; 0,06)
dysfagia	wartość pocz.	2 (2,1)	2 (2,1)	0,13 (0,00; 6,75)	-0,01 (-0,04; 0,02)
	wartość końc.	5 (5,2)	5 (5,2)	0,38 (0,07; 2,02)	-0,03 (-0,09; 0,02)

* mężczyźni w domenie zaburzeń erekcji w grupie RAW N=50, w grupie EKU N=48

Bezpieczeństwo

Tabela 27. Zdarzenia niepożądane w badaniu ALXN-1210-PNH-302 – rawulizumab vs ekulizumab [l. pacjentów (%)]

AE	RAW	RAW-RAW	EKU	EKU-RAW
	faza główna 1-27 tyg. N=97	faza przedłużona 28-52 tyg. N=96	faza główna 1-27 tyg. N=98	faza przedłużona 28-52 tyg. N=95
ból głowy	27 (27,8)	6 (6,3)	19 (19,4)	10 (10,5)
zmęczenie	7 (7,2)	13 (13,5)	7 (7,1)	13 (13,7)
zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	21 (21,6)	6 (6,3)	20 (20,4)	7 (7,4)
zapalenie górnych dróg oddechowych	18 (18,6)	9 (9,4)	11 (11,2)	8 (8,4)
gorączka	9 (9,3)	6 (6,3)	5 (5,1)	6 (6,3)
zawroty głowy	3 (3,1)	2 (2,1)	7 (7,1)	6 (6,3)
ból w kończynach	5 (5,2)	4 (4,2)	3 (3,1)	5 (5,3)
ból pleców	4 (4,1)	1 (1,0)	4 (4,1)	6 (6,3)
biegunka	9 (9,3)	6 (6,3)	7 (7,1)	5 (5,3)
anemia	6 (6,2)	1 (1,0)	3 (3,1)	5 (5,3)
AEs	89 (91,8)	76 (79,2)	86 (87,8)	71 (74,7)
AEs prowadzące do przerwania leczenia	0	0	0	0
SAEs	4 (4,1)	8 (8,3)	8 (8,2)	5 (5,3)
SAEs prowadzące do przerwania leczenia	0	0	0	0
zgon	0	0	0	0

Zdarzenia niepożądane zaobserwowano u 91,8% pacjentów z grupy RAW oraz u 87,8% z grupy EKU. W fazie przedłużonej badania zdarzenia niepożądane występowały z mniejszą częstością, w grupie RAW-RAW u 79,2% pacjentów oraz u 74,7% w grupie EKU-RAW. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi w fazie głównej badania odpowiednio w grupie RAW i EKU były: ból głowy (27,8% i 19,4%), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (21,6% i 20,4%) oraz zapalenie górnych dróg oddechowych (18,6% i 11,2%). W fazie przedłużonej

badania najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi było zmęczenie (13,5% pacjentów z grupy RAW-RAW oraz 13,7% z grupy EKU-RAW).

Jakość życia

Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza FACIT-F stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy. Wykazano, że rawulizumab był nie gorszy od ekulizumabu w przypadku oceny zmiany wyniku w kwestionariuszu FACIT-F względem wartości z początku badania. Różnica średnich wyniosła 1,47 (-0,21; 30,15), a dolna granica przedziału ufności dla otrzymanej różnicy średnich była wyższa od wartości -3,0 wymaganej dla potwierdzenia hipotezy non-inferiority.

Częstość występowania ≥ 3 -punktowej poprawy wyniku w kwestionariuszu FACIT-F oraz ≥ 10 -punktowej poprawy wyniku w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 stanowiła dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy.

Tabela 28. Częstość występowania poprawy w kwestionariuszach FACIT-F oraz EORTC QLQ-C30

Domena	RAW	EKU	OR (95% CI)	RD (95% CI)
	n (%)	n (%)		
Częstość występowania ≥ 3-punktowej poprawy wyniku w kwestionariuszu FACIT-F				
Zmęczenie	36 (37,1)	33 (33,7)	1,08 (0,62; 1,88)	0,02 (-0,10; 0,13)
Częstość występowania ≥ 10-punktowej poprawy wyniku w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30				
Ogólny stan zdrowia	18 (18,6)	14 (14,3)	1,37 (0,64; 2,93)	0,04 (-0,06; 0,15)
Funkcjonowanie fizyczne	21 (21,6)	12 (12,2)	1,98 (0,91; 4,29)	0,09 (-0,01; 0,20)
Zmęczenie	41 (42,3)	31 (31,6)	1,58 (0,88; 2,84)	0,11 (-0,03; 0,24)

Preferencje pacjentów (Peipert 2020)

W publikacji Peipert 2020 przedstawiono wyniki badania ALXN1210-PNH-302s, do którego włączono uczestników badania ALXN1210-PNH-302, którzy ukończyli fazę przedłużoną. W badaniu 302s, preferencje pacjentów dotyczące stosowanej terapii zostały ocenione za pomocą PNH-specific Patient Preference Questionnaire (PNH-PQQ). Rawulizumab został wskazany jako preferowana forma leczenia przez 93% (n=88) pacjentów, w porównaniu do 7% pacjentów, którzy nie mieli zdania (n=6) lub preferowali ekulizumab (n=1). Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie.

Szczegółowe dane dotyczące odpowiedzi w poszczególnych domenach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Preferencje pacjentów dotyczące stosowanej terapii

domena	preferowany RAW	preferowany EKU lub brak preferencji	OR (95% CI)	RD (95% CI)	p
	n (%)	n (%)			
częstość infuzji	93 (97,9)	2 (2,1)	2 162,25 (298,26; 15 675,14)	0,96 (0,92; 1,00)	<0,00001
możliwość planowania aktywności**	92 (97,9)	2 (2,1)	2 139,00 (295,02; 15 508,35)	0,96 (0,92; 1,00)	0,00001
jakość życia***	82 (88,2)	11 (11,8)	55,57 (22,82; 135,32)	0,76 (0,67; 0,86)	0,00001
wygoda stosowanego leczenia	81 (85,3)	14 (14,7)	33,47 (15,01; 74,67)	0,71 (0,60; 0,81)	0,00001
skuteczność leku w okresach pomiędzy kolejnymi infuzjami**	73 (77,7)	21 (22,3)	12,08 (6,08; 24,00)	0,55 (0,43; 0,67)	0,00001
lęk związany z infuzją#	46 (48,4)	49 (51,6)	0,88 (0,50; 1,56)	-0,03 (-0,17; 0,11)	nie
kontrola zmęczenia	61 (64,2)	34 (35,8)	3,22 (1,78; 5,83)	0,28 (0,15; 0,42)	0,0001

domena	preferowany RAW	preferowany EKU lub brak preferencji	OR (95% CI)	RD (95% CI)	p
	n (%)	n (%)			
kontrola objawów choroby innych niż zmęczenie**	57 (60,6)	37 (39,4)	2,37 (1,32; 4,26)	0,21 (0,07; 0,35)	0,003
działania niepożądane związane z leczeniem#	43 (45,3)	52 (54,7)	0,68 (0,39; 1,21)	-0,09 (-0,24; 0,05)	nie
preferowana terapia	88 (92,6)	7 (7,4)	158,04 (53,21; 469,36)	0,85 (0,78; 0,93)	0,00001

* preferencja definiowana jako „silna” bądź „w pewnym stopniu”

** brak 1 odpowiedzi

*** brak 2 odpowiedzi

działania niepożądane związane z leczeniem oraz lęk związany z infuzją nie zostały uznane przez pacjentów za istotne czynniki decydujące o wyborze preferowanej terapii

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Brody 2021

Badanie jest analizą retrospektywną post hoc mającą na celu ewaluację przyczyn oraz parametrów klinicznych związanych ze zdarzeniami BTH, na podstawie wyników badań 301 i 302 (pierwszych 26 tygodni badań).

Analiza wykazała, że w badaniu 301 u 6 z 15 (40%) pacjentów ze stężeniem białka C5 $\geq 0,5$ $\mu\text{g/mL}$ wystąpił BTH, zdarzenie to miało miejsce u 12 z 231 (5,2%) pacjentów ze stężeniem białka C5 $< 0,5$ $\mu\text{g/mL}$. Względne ryzyko dla porównania między grupami wyniosło 7,7. W badaniu 302 u 2 z 7 (28,6%) pacjentów z C5 $\geq 0,5$ $\mu\text{g/mL}$ oraz u 3 z 188 (1,6%) pacjentów z C5 $\geq 0,5$ $\mu\text{g/mL}$ wystąpił BTH. Względne ryzyko dla porównania między grupami wyniosło 17,9.

Analiza wykazała istotną statystycznie przewagę RAW nad EKU w normalizacji poziomu LDH (uniknięcie podwyższenia poziomu LDH do $\geq 2 \times \text{GGN}$, po wcześniejszym obniżeniu do $< 1,5 \times \text{GGN}$). Różnice między terapiami wynosiły: w badaniu 301 -11,7% (-20,7; -2,7), $p=0,012$ na rzecz RAW; w badaniu 302 -11,2% (-20,3; -2,4), $p=0,015$ na rzecz RAW.

Ekstrapolację liczby występowania BTH na 100 pacjentolat ekspozycji na badane leki wykonano za pomocą metody regresji Poissona, uwzględniając sposób leczenia, historię przetoczeń kkc. oraz wyjściowy poziom LDH. Wykazano, że w grupie RAW istnieje ponad 3-krotnie mniejsza szansa na wystąpienie BTH niż w grupie EKU [OR 0,32 (0,11; 0,92), $p=0,034$]. W grupie EKU liczba zdarzeń wyniosła 21,5 (8,9; 51,7) na 100 pacjentolat, w grupie RAW 6,8 (2,2; 21,5) na 100 pacjentolat.

Prognozę czasu do pierwszych BTH związanych z jakichkolwiek przyczyn wykonano przy użyciu regresji Coxa. W badaniu 301 analiza wykazała przewagę RAW nad EKU [HR=0,36 (0,13; 1,0), $p=0,049$; interpretacja: stosowanie RAW było związane ze zmniejszeniem ryzyka BTH o 64% w porównaniu do stosowania EKU, przedział ufności oraz wartość p wskazują na granicę istotności statystycznej].

Ryzyko wystąpienia BTH związanego z brakiem optymalnej inhibicji białka C5, nie uwzględniając ryzyka wystąpienia BTH z powodu CAC lub powodu nieokreślonego jest niższe w grupie RAW w porównaniu do grupy EKU. Poddano również ocenie, przyjmując tę samą metodę analizy, ryzyko wystąpienia BTH związanego z brakiem optymalnej inhibicji białka C5 lub z powodu nieokreślonego, nie uwzględniając ryzyka wystąpienia BTH z powodu CAC. Ryzyko jest niższe w grupie RAW niż w grupie EKU [HR=0,10 (0,01; 0,81), $p=0,031$; interpretacja: stosowanie RAW było związane ze zmniejszeniem ryzyka BTH związanego z CAC o 90% w porównaniu do EKU, przedział ufności oraz wartość p wskazują na istotność statystyczną].

W badaniu 302 nie wystąpiły BTH w grupie RAW, zatem HR dla każdej analizy wynosi 0.

Autorzy analizy definiują wystąpienie BTH w terapii inhibitorami układu dopełniacza jako utratę kontroli nad leczeniem choroby. Zaobserwowane różnice w częstości występowania BTH dla rawulizumabu w porównaniu z ekulizumabem można przypisać możliwości rawulizumabu do całkowitego hamowania wolnego C5 w ciągu całego 8-tygodniowego interwału czasowego między dawkami. Żadne zdarzenia BTH w grupie rawulizumabu nie

były związane z podwyższeniem stężenia białka C5. Podobna liczba pacjentów otrzymujących rawulizumab i ekulizumab doświadczyła BTH związanej z CAC, prawdopodobnie wynikający z aktywacji układu dopełniacza. Autorzy podsumowują: wyniki tych dwóch badań wskazują, że rawulizumab osiągnął natychmiastową i całkowitą inhibicję układu dopełniacza przez cały 26-tyg. okres leczenia, zmniejszając ogólne ryzyko wystąpienia BTH.

Kulasekararaj 2022

W publikacji przedstawiono wyniki badań RCT ALXN1210-PNH-301 oraz ALXN1210-PNH-302 dla fazy przedłużonej (od 27 tygodnia do 2 lat). Łącznie z badań 301 i 302 do analizy follow-up włączono 434 pacjentów z PNH, w tym 219 osób w głównym etapie badań, trwającym do 26 tyg. otrzymywało ekulizumab. Wszyscy pacjenci po okresie 26 tygodni (183 dni) kontynuowali terapię RAW.

Po 26 tyg. leczenia normalizacja LDH została osiągnięta przez 114 pacjentów (47,3%; badanie 301) i 120 (63,2%; badanie 302). Po 2 latach normalizację LDH uzyskało 108 pacjentów (48,2%; badanie 301) i 96 (56,5%; badanie 302). Spośród pacjentów, u których osiągnięto normalizację LDH w dniu 183, 76,4% (badanie 301) i 73,9% (badanie 302) utrzymywało odpowiedź do 2 lat.

Do 26 tygodnia terapii transfuzji uniknęło 171 pacjentów (70,4%) i 160 pacjentów (83,8%) odpowiednio w badaniach 301 i 302. W fazie przedłużonej transfuzji uniknęło kolejno 81,9% i 85,6% pacjentów.

W fazie follow-up uzyskane średnie (SD) wyniki FACIT-F były podobne w obu badaniach (w badaniu 301, wyniosło 43,5 (8,10); w badaniu 302, 41,2 (10,70)), a średnia (SD) zmiana procentowa w stosunku do wyników wyjściowych z dnia 183 była minimalna (kolejno 1,6% (36,38) oraz 1,2% (25,62)).

W okresie przedłużonym badania 301 BTH odnotowano u 15 pacjentów (6,2%), w tym u 10 z ramienia RAW-RAW oraz 5 z ramienia EKU-RAW, natomiast w badaniu 302 u 11 pacjentów (5,8%), w tym u 7 z ramienia RAW-RAW oraz 4 z ramienia EKU-RAW. Liczba zgłaszanych BTH różniła się między badaniami, tj. 25 w badaniu 301 vs 11 BTH w badaniu 302. Spośród 25 zdarzeń BTH zgłoszonych w okresie przedłużenia w badaniu 301, 9 (36,0%) było związanych ze zdarzeniami zakaźnymi, które obejmowały objawy grypopodobne, ropień dziąseł, zakażenie grypą typu A i zakażenie górnych dróg oddechowych. 7 zdarzeń BTH (63,6%) zgłoszonych w badaniu 302 było zdarzeniami zakaźnymi, w tym gorączka, przeziębienie, zakażenie o nieznanym źródle i zakażenie grypą H1N1.

Zgodnie z analizą bezpieczeństwa w fazie przedłużonej 391 pacjentów (90,1%) z PNH zgłosiło występowanie TEAE. Pięć najczęściej zgłaszanych TEAE ($\geq 10,0\%$ pacjentów) to zakażenie górnych dróg oddechowych (18,4%), zapalenie nosogardzieli (16,1%), ból głowy (12,9%), gorączka (10,1%) i zmęczenie (9,0%).

SAE zgłaszano u 86 pacjentów (19,8%) z PNH, z czego 10 pacjentów (2,3%) doświadczyło SAE, które uznano za związane z leczeniem. U 3 pacjentów (0,7%), wystąpiły SAE prowadzące do przerwania leczenia, w tym zespół mielodysplastyczny, ostra białaczka szpikowa i gruczolakorak płuc. Wszystkie z nich uznano za niezwiązane z leczeniem.

Wyniki badania Kulasekararaj 2022 wskazują, że rawulizumab cechuje trwała skuteczność i wysoka tolerancja w leczeniu pacjentów z PNH.

Wybrane informacje na podstawie ChPL Ultomiris

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

Najcięższymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi u pacjentów w badaniach klinicznych są:

- zakażenie meningokokowe i posocznica.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Ultomiris

Ciężkie zakażenie meningokokowe

Ze względu na mechanizm działania rawulizumabu jego stosowanie zwiększa podatność pacjenta na zakażenie meningokokowe/posocznicę meningokokową (wywołane przez *Neisseria meningitidis*). Możliwe jest wystąpienie choroby meningokokowej wywołanej przez dowolną grupę serologiczną. W celu zmniejszenia ryzyka zakażenia konieczne jest zaszczepienie wszystkich pacjentów przeciwko zakażeniom meningokokowym na co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia rawulizumabem, chyba że ryzyko związane z opóźnieniem leczenia rawulizumabem przeważa nad ryzykiem związanym z wystąpieniem zakażenia meningokokowego. Pacjentom,

u których rozpoczęto leczenie rawulizumabem wcześniej niż po 2 tygodniach od momentu zaszczepienia przeciwko meningokokom, należy podawać zapobiegawczo odpowiednie antybiotyki przez 2 tygodnie od momentu zaszczepienia. W zapobieganiu zakażeniom często występującymi chorobotwórczymi grupami serologicznymi meningokoków zaleca się szczepionki przeciwko grupom serologicznym A, C, Y, W 135 i B, jeśli są dostępne. Pacjenci muszą zostać zaszczepieni lub ponownie zaszczepieni zgodnie z aktualnymi krajowymi wytycznymi w zakresie stosowania szczepionek. Jeśli u pacjenta dokonywana jest zmiana leczenia z ekulizumabu, lekarz powinien sprawdzić, czy pacjent ma aktualne szczepienie przeciwko meningokokom według krajowych wytycznych w zakresie stosowania szczepionek.

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

Szczepienia

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

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

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

Inne zakażenia układowe

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

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

Reakcje na infuzję

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

Przerwanie leczenia u pacjentów z PNH

Jeśli pacjent z PNH przerwie leczenie rawulizumabem, należy go ściśle monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych ciężkiej hemolizy wewnątrznaczyniowej, rozpoznawanej na podstawie zwiększenia aktywności dehydrogenazy mleczanowej (ang. lactate dehydrogenase, LDH) w połączeniu z nagłym zmniejszeniem rozmiaru klonu PNH lub stężenia hemoglobiny, bądź ponownego wystąpienia objawów, takich jak zmęczenie, hemoglobinuria, ból brzucha, duszność, ciężkie niepożądane zdarzenie naczyniowe (w tym zakrzepica), zaburzenia polykania lub zaburzenia wzroku. Każdego pacjenta przerywającego leczenie rawulizumabem należy monitorować przez co najmniej 16 tygodni, aby umożliwić wykrycie hemolizy i innych reakcji. Jeśli po przerwaniu leczenia wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe hemolizy, w tym zwiększona aktywność LDH, należy rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia rawulizumabem.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie WHO

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

Tabela 30. Zestawienie wybranych działań niepożądanych po zastosowaniu leku Ultomiris wg WHO (11.10.22 r.)

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

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

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

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

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy wg wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania w Polsce rawulizumabu (Ultomiris) w leczeniu dorosłych chorych na napadową nocną hemoglobinurię:

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

W analizie użyteczności kosztów stosowanie rawulizumabu (RAW) porównano ze stosowaniem ekulizumabu (EKU). Horyzont dożywności, perspektywa NFZ (zbieżna ze wspólną, tj. NFZ + pacjenta). Wnioskodawca przedstawił model Markowa (schemat patrz Rysunek 12. *Struktura modelu wnioskodawcy*) uwzględniający 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).

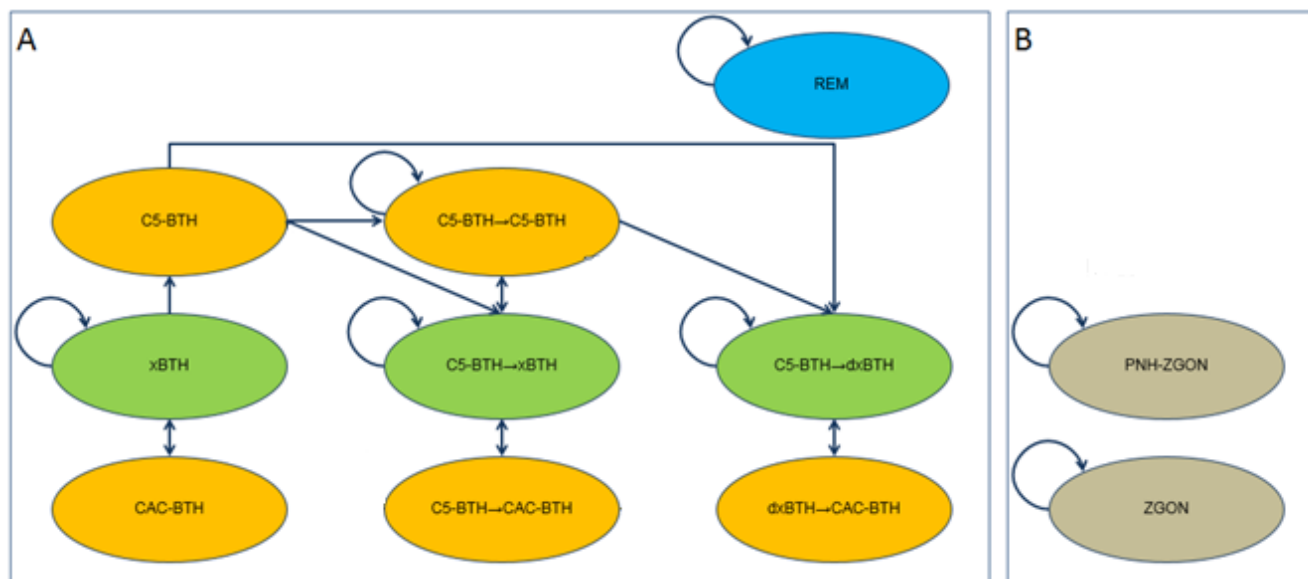
BTH (ang. breakthrough hemolysis) – zdarzenia związane z wystąpieniem objawów przełomu hemolitycznego

C5-BTH (ang. C5-breakthrough hemolysis) – zdarzenia związane z wystąpieniem objawów przełomu hemolitycznego spowodowane przez zaprzestanie działania leku i jego zdolności do zahamowania aktywacji białka C5

CAC-BTH (ang. complement-amplifying-condition-breakthrough hemolysis) – zdarzenia związane z wystąpieniem objawów przełomu hemolitycznego warunkowane podwyższoną aktywnością układu dopełniacza towarzyszącą czynnikom ryzyka

Wnioskodawca uwzględnił trzy podgrupy chorych:

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



Rysunek 12. Struktura modelu wnioskodawcy

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Prawdopodobieństwa przełomów hemolitycznych na podstawie danych jednostkowych z badań ALXN1210-PNH-301 i ALXN1210-PNH-302. Prawdopodobieństwo spontanicznej remisji na podstawie Hillmen 1995. Szczegółowy sposób szacowania ww. prawdopodobieństw patrz rozdział 7.2 AE wnioskodawcy (ss. 27-33).

Uwzględnione koszty

Koszty leków i ich podania, kwalifikacji do programu lekowego, kocz. i jego podania oraz zdarzeń niepożądanych związanych z przełomem hemolitycznym. W analizie wrażliwości uwzględniono koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia.

Użyteczności stanów zdrowia

Na podstawie danych jednostkowych z badań ALXN1210-PNH-301 i ALXN1210-PNH-302 oraz badania wnioskodawcy DCE 2019. Szczegółowy sposób szacowania ww. użyteczności patrz rozdział 7.4 AE wnioskodawcy (ss. 36-43).

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 31. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	RAW	EKU
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt leku Ultomiris [zł]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	[redacted]
ICUR [zł/QALY]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie RAW w miejsce EKU jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania RAW vs. EKU wyniósł [redacted].

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił wyniki w rozbiciu na trzy rozpatrywane kohorty, tj.:

1. nieleczeni wcześniej EKU (kohorta 1, w analizie podstawowej [redacted])
2. lečení wcześniej EKU zgodnie ze wskazanym standardowym interwałem dawkowania (kohorta 2, w analizie podstawowej [redacted])
3. lečení wcześniej EKU zgodnie ze zmodyfikowanym interwałem dawkowania (kohorta 3, w analizie podstawowej [redacted]).

Tabela 32. Wyniki analizy podstawowej w rozbiciu na podgrupy

Parametr	Kohorta 1		Kohorta 2		Kohorta 3	
	RAW	EKU	RAW	EKU	RAW	EKU
Koszt leczenia [zł]	[redacted] [redacted]	[redacted]	[redacted] [redacted]	[redacted]	[redacted] [redacted]	[redacted]
Koszt leku Ultomiris [zł]	[redacted] [redacted]]	[redacted] [redacted]]	[redacted] [redacted]]
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted] [redacted]		[redacted] [redacted]		[redacted] [redacted]	
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	
ICUR [zł/QALY]	[redacted] [redacted]		[redacted] [redacted]		[redacted] [redacted]	

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog¹², o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [REDACTED].

W przedstawionych badaniach RCT ALXN1210-PNH-301 i ALXN1210-PNH-302 nie wykazano wyższości RAW (rozumianej jako istotnej statystycznej różnicy na korzyść ocenianej technologii) nad EKU, zatem **zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy**. Wnioskodawca słusznie stwierdza, że wyniki badań RCT wskazywały na większą skuteczność RAW, jednak bez osiągnięcia istotności statystycznej. Należy przy tym zwrócić uwagę, że na większą skuteczność RAW wskazują istotnie statystycznie wyniki badań niższej jakości.

Urzędowa cena zbytu RAW 300 mg, przy której koszt terapii RAW jest nie wyższy niż koszt terapii EKU wynosi [REDACTED].

W obliczeniach przyjęto horyzont czasowy 8 tygodni, dawkowanie odpowiednio za ChPL Ultomiris i Soliris. Dawka RAW 3300 mg co 8 tygodni (11 opakowań produktu Ultomiris; przyjęto m.c. od ≥ 60 do < 100), dawka EKU 900 mg co 2 tygodnie (3 opakowania produktu Soliris). Przyjęto, że koszt każdego podania RAW/EKU wynosi 486,72 zł na podstawie kosztu hospitalizacji jednodniowej w PL. W obliczeniach nie uwzględniono dawek nasycających – przyjęto, że zrównanie kosztów stosowania ma dotyczyć standardowej terapii w fazie leczenia podtrzymującego.

Tabela 33. Porównanie kosztów RAW vs. EKU [REDACTED]

	EKU	RAW 300 mg
Urzędowa cena zbytu	13 770,81	[REDACTED]
Cena hurtowa brutto	14 459,35	[REDACTED]
Liczba opakowań na podanie	3	11
Liczba podań w horyzoncie 8 tyg.	4	1
Koszt hospitalizacji jednodniowej	486,72	486,72
SUMA	175 459,09	[REDACTED]
Różnica kosztów	[REDACTED]	[REDACTED]

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Analizy wrażliwości prawidłowe, wyniki stabilne. W analizie deterministycznej testowano m.in. parametry związane z użytecznościami, kosztami, horyzontem czasowym czy stopami dyskontowymi (łącznie 33 scenariusze).

¹² 166 758 zł

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 34. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

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

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

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

W analizie wnioskodawcy uwzględniono



5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Analizy aktualne na dzień złożenia wniosku.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

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

Wnioskodawca stwierdza, że „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. do 52. tygodnia badania) w ramieniu rawulizumabu przez chorych, którzy w okresie randomizacji stosowali ekulizumab” (ss. 100-101 AE).

Wnioskodawca odnalazł analizę ekonomiczną O'Connell 2020 dotyczącą ocenianego problemu zdrowotnego. Autorzy analizy stwierdzili dominację RAW nad ECU, przy czym różnica QALY wyniosła 1,67 QALY. Wnioskodawca zwraca uwagę na szereg różnic w założeniach porównywanych analiz, w szczególności przyjęcie niższych wartości stóp dyskontowych oraz innych użyteczności.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem przedłożonej przez wnioskodawcę analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Ultomiris (rawulizumab) w leczeniu 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.

Perspektywa

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

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Scenariusze i warianty

Analiza uwzględnia scenariusz istniejący, w którym leczenie pacjentów z PNH odbywa się w ramach programu lekowego wykorzystującego ekulizumab (B.96 Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)). Przyjęty przez wnioskodawcę scenariusz nowy dotyczy włączenia do refundacji rawulizumabu w ramach proponowanego programu lekowego. Wnioskodawca proponuje utworzenie odrębnej grupy limitowej dla rawulizumabu, argumentację przedstawia w załączniku (8.1. *Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej AWB wnioskodawcy*). Dyskusja analityków Agencji dotycząca grup limitowych została zawarta w rozdziale 3.1.2.3 *Ocena analityków Agencji* dotyczącego warunków objęcia refundacją.

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 warianty, zależne od szacowanej na kolejne lata wielkości populacji docelowej. [redacted]

Analiza wrażliwości

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

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populacja dorosłych chorych z rozpoznaniem głównym nocnej napadowej hemoglobinurii została oszacowana w oparciu o dane NFZ (za rok 2021) dotyczących pacjentów objętych programem. Prognozę dotyczącą nowo zdiagnozowanych pacjentów kwalifikujących się do leczenia określono przyjmując dane zawarte w raporcie OT.4351.28.2016 Soliris.

Populację leczonych wcześniej ekulizumabem, rozdzielono pomiędzy dwie podgrupy – chorych przyjmujących standardową dawkę w ustalonym interwale 14 dni oraz chorych ze zmodyfikowanym interwałem leczenia. Modyfikacja polegała na tym, że stosowano zwiększenie dawki ekulizumabu w przypadku wystąpienia zdarzeń CAC-BTH ([redacted] do 1200 mg [redacted]) oraz zmianą rozkładu pomiędzy dni podania, przy zmodyfikowanych interwałach leczenia. Rozpowszechnienie zmodyfikowanych schematów stosowania określono na podstawie [redacted]

W tym miejscu należy zwrócić uwagę na oszacowania analityków Agencji w zakresie liczebności i charakterystyki polskich pacjentów z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym. Łącznie zidentyfikowano 138 pacjentów potencjalnie spełniających kryteria włączenia do programu na przestrzeni ostatnich ośmiu lat. Zgodnie z analizą ekulizumab był zastosowany u 54% (spośród 39) pacjentów spełniających kryteria pierwszego roku obowiązywania decyzji MZ o refundacji ekulizumabu. W roku 2021 odsetek ten wzrósł do 82% (spośród 72). Wobec czego, liczebność populacji oszacowana przez wnioskodawcę prawdopodobnie jest nieco zawyżona (aczkolwiek trudno odnieść się do szacunków wnioskodawcy, w których nie wskazano czy liczba chorych dorosłych na PNH podana dla kolejnych lat jest liczbą 4leczonych w danym roku czy skumulowaną liczbą zdiagnozowanych pacjentów z lat uprzednich). W ciągu ostatnich czterech lat refundacji, do programu włączano średnio 16 pacjenta rocznie, co jednak nie oznacza, że liczba ta nie zmniejszy się w ciągu najbliższych lat. Przepuszczenia analityków Agencji wydają się być uzasadnione biorąc pod uwagę dane dla roku 2021.

Zweryfikowano ponownie założenia

. Wyniki badania przeprowadzonego w ramach niniejszego postępowania wskazują, że u pacjentów rzadko stosuje się modyfikacje proponowane w analizie wnioskodawcy. Ponadto nie uwzględniono częstszej praktyki, gdzie zamiast zmniejszenia interwału dawkowania ekulizumabu dochodzi do jego zwiększenia (interwał przekraczający 20-dniowy odstęp). Wykazano również, że do jednorazowego zwiększenia dawki, sugerującego postępowanie w przypadku zajęcia CAC-BTH, doszło wyłącznie raz na łącznie prawie 4 tys. zdarzeń podania ekulizumabu. Wobec powyższego, nie można przyjąć założeń skonstruowanych przez wnioskodawcę za właściwe zobrazowanie rzeczywistej, polskiej praktyki.

Udziały

W odróżnieniu od poprzedniego wniosku¹³ odnotowano znaczną zmianę podejścia do określenia struktury rynkowej. W ubiegłym postępowaniu zarzucono, że wnioskodawca przyjmował wariant skonstruowany w oparciu o

Udziały technologii wnioskowanej i komparatora określono na podstawie danych

Wnioskodawca nie wskazał jednak uprawnionego źródła informacji, nie przedstawiono również zestawu danych pozwalającego na weryfikację tak skonstruowanych założeń.

Tabela 35. Udziały wnioskowanej technologii

wariant oszacowania	nowowłączeni		zmieniający leczenie	
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				

Koszty

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

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

¹³ Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu (art. 24 ust.1 pkt. 1) – lek, numer: R200413959, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia Wersja 1.1, Warszawa, 04.03.2021 r.

Przy określeniu kosztu ekulizumabu w analizie wnioskodawca przyjął założenie

. Powyższe założenie w zakresie uznano za nieuzasadnione. Przeszukano strony internetowe różnych organizacji oraz serwis będący własnością firmy Informa Business Intelligence, Inc. biomedtracker.com¹⁴. Analiza zamieszczonej dokumentacji wskazuje, że nie należy oczekiwać

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

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

Zarówno wnioskowana technologia jak i komparator podawane są choremu w postaci infuzji dożylniej. Zdaniem wnioskodawcy większość chorych (47 na 59) miała sfinansowany co najmniej jeden raz produkt rozliczeniowy hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (486,72 pkt. przyjęto koszt 1 pkt.=1,00 zł). W ramach wariantu analizy wrażliwości uwzględniono podanie leku w ramach świadczenia przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (108,16 pkt. przyjęto koszt 1 pkt.=1,00 zł).

Mając na uwadze rzeczywistą strukturę rozliczonych i sprawozdanych świadczeń związanych z podaniem ekulizumabu w programie lekowym właściwym do leczenia napadowej nocnej hemoglobinurii, którą przedstawiono w rozdziale **3.3.3 Dane dla programu lekowego B.96** niniejszego opracowania analitycy Agencji zaproponowali przyjęcie modelowej wartości kosztów. Zgodnie z oszacowaniami oraz mając na uwadze oszacowane średnie ceny jednostkowe świadczeń wyliczono, że koszt podania wynosi **430,81 zł**.

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

¹⁴ <https://www.biomedtracker.com/>

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

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

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [zł]

wariant	Perspektywa NFZ ()		Perspektywa NFZ ()	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				
Scenariusz nowy				
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				
Koszty rawulizumabu				
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				
Koszty inkrementalne				
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				

Do oszacowania wydatków budżetowych wykorzystano liczbę chorych aktualnie stosujących Soliris (na podstawie prognozy) oraz przypisane im analogiczne koszty, jak dla scenariusza istniejącego. Oszacowane w ten sposób wydatki dla scenariusza istniejącego w 2021 roku wg modelu wynoszą około [] na leczenie 58 pacjentów. Oszacowanie to nie różni się znacząco od rzeczywiście poniesionych przez NFZ wydatków związanych z finansowaniem programu lekowego, w którym leczenie 59 pacjentów w 2021 roku wyniosło 71,38 mln zł. Wnioskodawca nie uwzględnił natomiast populacji pacjentów z analizowanym wskazaniem, która w scenariuszu istniejącym nie jest leczona w ramach programu. Zgodnie z oszacowaniem przyjętą przez analityków Metodą III identyfikacji pacjentów, wartość wszystkich świadczeń uwzględniających POZ, AOS, hospitalizację, program lekowy oraz refundację apteczną dla tych pacjentów w 2021 roku wyniosła 71,84 mln zł. Uwagę zwraca jednak fakt, że dla oszacowania scenariusza istniejącego, w pierwszym roku wartość średniej kwoty refundacji na pacjenta wyniosła [], tymczasem z danych wynika, że w 2021 r. finansowanie pacjenta w programie PNH średnio wyniosło 1,19 mln zł, co wskazuje, że mimo przyjęcia przez wnioskodawcę założenia dotyczącego [], wartość nie spadła znacząco.

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

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 38. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	za niewystarczający należy uznać opis na jakiej podstawie oszacowano liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie wnioskowaną technologią, mając na uwadze przybliżoną roczną zapadalność oraz dotychczasowe dane dane rzeczywiste nie wskazują na tak znaczący przyrost populacji polskiej z PNH jak wskazuje wnioskodawca, niejednoznaczny jest również trend prognozowanej liczebności populacji leczonej w ramach programu
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	horyzont analizy zgodny z wymaganiami ustawowymi oraz Rozporządzeniem MZ
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	NIE	założenie w zakresie [redacted] uznano za nieuzasadnione nie przeprowadzono pełnej analizy populacji docelowej w zakresie stosowanych technologii w ramach leczenia standardowego PNH oraz możliwych do zastosowania technologii alternatywnych
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	założenia zostały przyjęte przez wnioskodawcę na podstawie danych [redacted] wnioskodawca nie wskazał jednak uprawnionego źródła informacji, nie przedstawiono również zestawu danych pozwalającego na weryfikację skonstruowanych założeń
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	komparatorem w AKL oraz AE wnioskodawcy jest refundowany obecnie ekulizumab, możliwe, że u części pacjentów wykorzystana zostanie procedura allo-HSCT będąca szansą na wyleczenie choroby
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	dane dotyczące praktyki klinicznej pozyskane od NFZ zostały przedstawione w rozdziale 3.3 <i>Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej</i>
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	założenia wnioskodawcy są niespójne z wskazywanym we wniosku poziomem sprzedaży, zgodnie z wynkami AWB w 1. roku refundacji wielkość zapotrzebowania w wariancie prawdopodobnym wyniosła [redacted] opakowań produktu zawierającego 300 mg oraz [redacted] opakowań produktu zawierającego 1 100 mg, we wniosku określono wielkość dostaw na [redacted] w przypadku prezentacji 300 mg oraz [redacted] w przypadku prezentacji 1 100 mg, brak uzasadnienia dla tak znacznej rozbieżności deklarowanej wielkości dostaw
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	rozdział 3.1.2 <i>Wnioskowane warunki objęcia refundacją</i>
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	NIE	rozdział 3.1.2 <i>Wnioskowane warunki objęcia refundacją</i>
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	?	przeprowadzono analizę wrażliwości (analizy scenariuszy) szczegóły przedstawiono w rozdziale 6.3.2 <i>Wyniki analiz wrażliwości</i> przyjęte zakresy zmienności oraz wybór testowanych parametrów był ograniczony, co może przekładać się na wnioskowanie dotyczące stabilności wyników

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

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

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę

- w ramach analizy podstawowej nie uwzględniono kosztów związanych z transfuzjami oraz leczeniem przełomów hemolitycznych, ze względu na niski wpływ na wynik inkrementalny analizy w 2-letnim horyzoncie czasowym oraz brak dokładnych danych dotyczących zasobów związanych z przetoczeniami oraz leczeniem przełomów hemolitycznych w polskiej praktyce klinicznej. [redacted];
- w analizie podstawowej założono także nieuwzględnienie dyskontynuacji chorych, ze względu na nieznaczący wpływ na wynik inkrementalny analizy – odsetek spontanicznej remisji oraz zgonów jest jednakowy dla obu analizowanych ramion w rozpatrywanym horyzoncie czasowym.

Ograniczenia wskazane przez analityków

- za niewystarczający uznano opis na jakiej podstawie oszacowano liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie wnioskowaną technologią. Wnioskodawca wskazuje brak dokładnych danych epidemiologicznych dotyczących rozpowszechnienia PNH w populacji polskiej, zakłada, że roczna zapadalność wyniesie 7 pacjentów (OT.4351.28.2016 Soliris – wyliczenia na podstawie danych retrospektywnych). Należy zaznaczyć, że wyliczeń dokonano na podstawie pacjentów, u których wdrożono leczenie, zważywszy na kryteria kwalifikacji jest to istotne zawężenie populacji. Należy zaznaczyć, że po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego ekulizumab pozostanie jedyną opcją terapeutyczną dla pacjentów poniżej 18 r.ż.

- założenia dotyczące przyszłego udziału rawulizumabu zostały przyjęte przez wnioskodawcę na podstawie danych [redacted]. Wnioskodawca nie wskazał jednak uprawnionego źródła informacji, nie przedstawiono również zestawu danych pozwalającego na weryfikację tak skonstruowanych założeń;
- wnioskodawca nie uwzględnił w AWB odsetka pacjentów kwalifikujących się do procedury allo-HSCT będącej jedyną, szansą na wyleczenie choroby o potwierdzonej skuteczności, należy zauważyć, że sfinansowano ze środków publicznych wykonanie tej procedury u pacjentów z PNH leczonych w ramach programu lekowego dla ekulizumabu;
- wnioskodawca wskazuje na nieuzasadnione założenia dotyczące [redacted]. Obniżenie ceny dotyczy całego rozpatrywanego horyzontu czasowego, od pierwszego cyklu modelu. Należy zwrócić uwagę, że objęcie refundacją leków generycznych od lipca 2023 r. nie jest pewne;
- wnioskodawca wskazuje we własnych ograniczeniach, że analiza podstawowa nie uwzględnia kosztów związanych z leczeniem przełomów hemolitycznych lub transfuzji koncentratu krwinek czerwonych. [redacted]. Jednocześnie mając na uwadze tak nieznaczący wynik wnioskodawca w głównej mierze opiera argumentację przemawiającą za wykazaniem wyższości dla rawulizumabu nad ekulizumabem na analizie post-hoc dla częstości występowania tych zdarzeń;
- wnioskodawca nie przedstawił właściwego uzasadnienia dla kwalifikacji rawulizumabu do nowej grupy limitowej, szczegóły zostały omówione w rozdziale 3.1.2.3 *Ocena analityków Agencji* dotyczącym wnioskowanych warunków objęcia refundacją;
- nie przeprowadzono pełnej analizy populacji docelowej w zakresie stosowanych technologii w ramach leczenia standardowego PNH oraz możliwych do zastosowania technologii alternatywnych.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

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

. Wówczas wyniki dla pierwszego roku wskazują na

Należy zauważyć, że analiza danych dotyczących polskiej praktyki leczenia PNH ekulizumabem, pozyskanych od NFZ nie wskazuje na stosowanie modyfikacji dawkowania u pacjentów. Podważa to wiarygodność

1 200 mg w jednorazowym podaniu. Rzeczywiste postępowanie wskazuje na dawkowanie zgodnie z ChPL, pacjentom podawano 600 mg w dawce nasycającej (sprawozdano w pojedynczych podaniach: 1 fiołka po 600 mg lub 2 fiołki po 300 mg substancji czynnej) a następnie 900 mg w dawce podtrzymującej (sprawozdano podania: 1 fiołki 900 mg, 3 fiołki po 300 mg lub podanie 1 fiołki po 300 mg wraz z fiołką 600 mg). Mając na uwadze powyższe, testowanie scenariusza z modyfikacją dawki w ramach analizy wrażliwości uznano za bezpodstawne.

Należy zwrócić uwagę, że przyjęte założenia do testowania scenariuszy w ramach analizy wrażliwości wydają się w niektórych przypadkach być nieuprawnionymi (), ponadto zakres zmienności parametrów oraz wnioskowanie na ich podstawie o stabilności wyników jest ograniczone.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy nie wykazała ograniczeń/błędów, które znacznie wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Analiza weryfikacyjna wykazała, że przyjęte założenia wymagałyby modyfikacji i/lub głębszego zbadania w oparciu o szczegółowe dane NFZ. W toku prac nad AWA wystąpiono o dane do NFZ, wszelkie rozbieżności zostały zaraportowane w częściach właściwych na komentarz założeń. Mając również na uwadze wykazaną tendencję, można przyjąć że model wnioskodawcy raczej prowadzi do przeszacowania wyników, wobec czego modyfikacje działałyby na korzyść wnioskodawcy.

W ramach niniejszego dokumentu AWA odstąpiono od przeprowadzania obliczeń własnych, przedstawiono jedynie wyniki wariantu analizy wrażliwości w którym

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet:

Wariant				
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty inkrementalne				
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę



8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Jeden z ankietowanych ekspertów przez Agencję, prof. UMK Jarosław Czyż, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii dla województwa kujawsko-pomorskiego, w trakcie niniejszego postępowania zwraca uwagę na szczególną populację pacjentów.

- Proponowany program lekowy wyklucza z leczenia ekulizumabem oraz rawulizumabem kobiety w ciąży. Wynika to z braku bezpośrednich badań potwierdzających bezpieczeństwo stosowania powyższych leków w stosunku do matek, jak i płodów. Z drugiej strony śmiertelność wśród matek z nocną napadową hemoglobinurią sięga 11,6% - 20%, a wśród płodów wynosi 7.2% - 8.8%. Podawanie inhibitora czynnika C5 układu dopełniacza pozwoliło na całkowite wyeliminowanie śmiertelności u matek oraz ograniczenie śmiertelności płodów do 4%, co potwierdzają również nasze krajowe doniesienia. Tego rodzaju postępowanie znalazło się wśród niektórych najnowszych rekomendacji klinicznych.
- W tej sytuacji program lekowy powinien dopuszczać stosowanie inhibitora C5 w okresie ciąży. Ze względu na fakt, że większość publikacji dotyczących bezpieczeństwa leczenia powyższymi lekami w okresie ciąży odnosi się do ekulizumabu, wydaje się, że to wskazania do stosowania tego leku w ramach programu lekowego powinny zostać rozszerzone".

Tabela 40. Uwagi do proponowanych zapisów programu lekowego, opinie ankietowanych ekspertów

Część programu	dr Magdalena Wysocka, Pełnomocnik Dyrektora ds. Programów Lekowych Medycznych i Badań Przesiewowych, Instytut Matki i Dziecka
Kryteria kwalifikacji	W związku z tym, że program nie przewiduje możliwości przejścia pacjenta z rawulizumabu na ekulizumab, a nie wiemy czy pacjent zareaguje na leczenie proponuję aby kwalifikować do leczenia rawulizumabem pacjentów uprzednio leczonych ekulizumabem zwłaszcza, że czas obserwacji pacjenta po odstawieniu rawulizumabu jest dłuższy niż po odstawieniu ekulizumabu
Badania przy kwalifikacji do leczenia	
Monitorowanie skuteczności leczenia	Weryfikowanie skuteczności leczenia przez Zespół koordynacyjny co 6 miesięcy Co 180 dni okresowej oceny skuteczności terapii dokonuje lekarz opiekujący się chorym i prowadzący SMPT. Przedłużenie leczenia następuje, co 6 miesięcy, na podstawie decyzji Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Nocnej Napadowej Hemoglobinurii podjętej w oparciu o następujące dane: <ol style="list-style-type: none"> aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH), morfologia krwi obwodowej z rozmazem liczba retikulocytów bezpośredni test antyglobulinowy (dawniej odczyn Coombsa) odczuwalne zmęczenie chorego ocenione wg FACIT liczba przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) w ciągu 6 miesięcy informacja o epizodach zakrzepowo-zatorowych w ciągu 6 miesięcy badanie obecności klonu PNH w cytometrze przepływowym 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia i następne co 12 miesięcy
Czas leczenia w programie	
Kryteria wyłączenia	Kryterium wyłączenia z programu powinno być:

Ponad zmiany przedstawione w powyższej tabeli odnośnie poszczególnych części opisu programu lekowego dr Magdalena Wysocka zwróciła również uwagę na dodatkowe kwestie.

- Dawkowanie rawulizumabu podobnie jak ekulizumabu powinno być zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. Jednocześnie proponuję dokonać zapisu pozwalającego Zespołowi koordynującemu dokonywać modyfikacji dawki ew. odstępów pomiędzy dawkami na podstawie stanu klinicznego/skuteczności terapii ponieważ dawkowanie rawulizumabu zależne jest od masy ciała pacjenta, a zakresy są dość szerokie, proponuję wprowadzić zapis Dawkowanie może zostać indywidualnie ustalone uchwałą Zespołu Koordynacyjnego.

Uwagi analityków Agencji

- Kryteria dotyczące czasu leczenia w programie oraz kryteria wyłączenia z programu powinny być poszerzone o możliwość wyłączenia pacjentów w przypadku kwalifikacji do procedury przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych szpiku – allo-HSCT. Stosowanie inhibitorów C5 po skutecznym przeszczepieniu, w przypadku eradykacji choroby podstawowej (poprzez wynik cytometrii przepływową dla obecności cPNH) wydaje się być nieuzasadnione. Problematiczny jest też brak danych dotyczących skuteczności leczenia pacjentów inhibitorami C5 po niepowodzeniu procedury.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania rawulizumabu we wskazaniu nocnej napadowej hemoglobinurii przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 14.10.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Ultomiris oraz rawulizumab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono cztery rekomendacje pozytywne i 4 rekomendacje pozytywne warunkowe. Rekomendacje pozytywne odnoszą się do porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwa rawulizumabu względem komparatora (ekulizumabu) przy niższej cenie. Rekomendacje pozytywne warunkowe odnoszą się do konieczności zapewnienia efektywności kosztowej/ obniżenia ceny rawulizumabu.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 41. Rekomendacje refundacyjne dla leku Ultomiris (rawulizumab) we wskazaniu: PNH

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
NICE 2021 (Wielka Brytania)	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Rawulizumab jest rekomendowany w ramach zarejestrowanych wskazań jako opcja leczenia nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) u osób dorosłych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z hemolizą z objawami klinicznymi sugerującymi aktywność choroby lub • ze stabilną chorobą wskutek leczenia ekulizumabem przez co najmniej 6 miesięcy oraz • jeśli firma będzie dostarczać lek zgodnie z zawartym porozumieniem. <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Nocna napadowa hemoglobinuria (PNH) jest aktualnie leczona ekulizumabem podawanym w infuzjach co 2 tygodnie. Dowody z badań klinicznych wskazują na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo rawulizumabu z ekulizumabem. Rawulizumab jest dawkowany rzadziej, co pozytywnie wpływa na jakość życia pacjentów. Dodatkowo, rzadsze dawkowanie może przyczynić się do zmniejszenia kosztów.</p> <p>Rawulizumab cechuje się porównywalną efektywnością jak ekulizumab i kosztuje mniej, zatem jest zalecany jako opcja w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii.</p>
G-Ba 2020 (Niemcy)	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Nie udowodniono dodatkowej korzyści z leczenia rawulizumabem względem ekulizumabu. Oszacowane roczne koszty terapii rawulizumabem są niższe od terapii ekulizumabem.</p>
HAS 2021 (Francja)	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Rawulizumab jest rekomendowany w leczeniu dorosłych pacjentów z PNH:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z hemolizą z objawami klinicznymi sugerującymi aktywność choroby lub <p>ze stabilną chorobą wskutek leczenia ekulizumabem przez co najmniej 6 miesięcy.</p>
PBAC 2021 (Australia)	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>PBAC rekomenduje refundację rawulizumabu u dorosłych pacjentów z PNH, którzy spełniają kryteria terapii ekulizumabem w ramach Programu Leków Ratujących Życie (the Life Saving Drugs Program, LSDP).</p> <p>PBAC wydał decyzję w oparciu o minimalizację kosztów, ponieważ przyjęto, że rawulizumab nie jest bardziej skuteczny, ani mniej toksyczny od ekulizumabu lub, że rawulizumab nie wypełni dużej i niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej w porównaniu do terapii alternatywnej.</p>

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
<p>CADTH 2022 (Kanada)</p>	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa</p> <p>CADTH rekomenduje refundację leku Ultomiris (rawulizumab) w leczeniu dorosłych chorych z PNH pod warunkiem spełnienia pewnych kryteriów.</p> <p>Ultomiris powinien być dostępny w leczeniu pacjentów spełniających aktualne kryteria refundacyjne dla podobnego leku, ekulizumabu, stosowanego w PNH. U pacjentów aktualnie leczonych ekulizumabem można zmienić terapię na rawulizumab, pod warunkiem, że mają dobrą odpowiedź na leczenie ekulizumabem.</p> <p>Warunek refundacji: Ultomiris powinien być refundowany na podobnych warunkach jak ekulizumab w PNH. Ponadto koszt leczenia produktem leczniczym Ultomiris nie powinien być wyższy niż koszt leczenia ekulizumabem.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dowody z dwóch badań klinicznych wskazują, że Ultomiris nie był gorszy niż ekulizumab w kontrolowaniu hemolizy (niszczenia czerwonych krwinek) w naczyniach krwionośnych i zmniejszaniu konieczności transfuzji krwi. • Pomimo, iż infuzje leku Ultomiris są rzadsze niż ekulizumabu (co 8 tygodni zamiast co 2 tygodnie), nie było wystarczających dowodów, że jakość życia związana z terapią lekiem Ultomiris jest wyższa niż podczas stosowania ekulizumabu • Nie ma dowodów sugerujących, że Ultomiris jest skuteczniejszy niż ekulizumab w leczeniu PNH. Z tego powodu cena leku Ultomiris powinna być przyjęta na takim poziomie, aby koszt terapii był nie wyższy niż koszt terapii ekulizumabem. • Jeżeli aktualna cena ekulizumabu zostanie obniżona o 1% w stosunku do aktualnej, publicznie dostępnej listy cenowej, Ultomiris będzie droższy od ekulizumabu i będzie to wymagało obniżki ceny. <p>W oparciu o publiczną listę cenową, 3-letni wpływ na budżet wyniesie \$13,180,849.</p>
<p>SMC 2021 (Szkocja)</p>	<p>Rekomendacja pozytywna z ograniczeniem</p> <p>Rawulizumab został zaakceptowany do ograniczonego stosowania w NHS Scotland</p> <p>Oceniane wskazanie: leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) u osób dorosłych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z hemolizą z objawami klinicznymi sugerującymi aktywność choroby lub • ze stabilną chorobą wskutek leczenia ekulizumabem przez co najmniej 6 miesięcy <p>Ograniczenie: dostępny w ramach usługi PNH</p> <p>W dwóch randomizowanych badaniach III-fazy rawulizumab okazał się nie gorszy niż inny inhibitor układu dopełniacza w zakresie wielu punktów końcowych właściwych do oceny kontroli hemolizy.</p> <p>Rekomendacja jest ważna tylko pod warunkiem dotrzymania postanowień zaakceptowanego przez NHS Scotland porozumienia, Patient Access Scheme (PAS), w ramach którego rawulizumab będzie dostępny w cenie równoważnej lub niższej niż cena, przy lek osiąga efektywność kosztową.</p>
<p>AMWG 2020 (Walia)</p>	<p>Produkt leczniczy Ultomiris (rawulizumab) został wykluczony z oceny AMWG z uwagi na wydaną rekomendację NICE.</p>
<p>NCPE 2022 (Irlandia)</p>	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa</p> <p>NCPE rekomenduje refundację rawulizumabu (Ultomiris) w leczeniu dorosłych pacjentów z PNH pod warunkiem spełnienia pewnych kryteriów. Koszt rawulizumabu nie powinien być wyższy niż koszt jakiegokolwiek produktu leczniczego dostępnego aktualnie lub w niedalekiej przyszłości zawierającego ekulizumab. Wyższa cena nie jest uzasadniona, ponieważ wydaje się, że oba leki mają porównywalną skuteczność. Dodatkowo, w badaniach klinicznych nie wykazano zmniejszenia obciążenia związanego z chorobą w porównaniu z ekulizumabem.</p>
<p>ZIN 2021 (Holandia)</p>	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa</p> <p>ZIN rekomenduje objęcie refundacją rawulizumab w leczeniu PNH, pod warunkiem, że cena rawulizumabu nie przekroczy ceny ekulizumabu. Jako, że skuteczność obu leków jest porównywalna, nie ma podstaw, aby jeden z leków był faworyzowany w rozumieniu finansowym. Podczas negocjacji cenowych warto wziąć pod uwagę, że spodziewana jest rejestracja produktów biopodobnych do ekulizumabu oraz że istnieją wątpliwości odnośnie kwoty inwestycji poczynionej przez producenta, wpływających na cenę leku.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>W leczeniu PNH rawulizumab spełnia kryterium „ugruntowanej wiedzy i praktyki medycznej”. Zdaniem Instytutu wartość terapeutyczna rawulizumabu jest porównywalna do ekulizumabu. Rawulizumab jest lekiem o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z ekulizumabem, jest dawkowany co 8 tygodni, a ekulizumab co 2 tygodnie. Jednakże, stosowanie rawulizumabu jest związane z wyższymi kosztami. Nie da się ich dokładnie określić, ponieważ nie jest znana aktualna cena ekulizumabu (w 2017 roku Instytut wnioskował o rabat dla ekulizumabu w wysokości 90%).</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 42. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA, Ultomiris 3 ml

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

Tabela 43. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA, Ultomiris 11 ml

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

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 13.09.2022 r., znak PLR.4500.1244.2022.12.RBO, PLR.4500.1247.2022.12.RBO (data wpływu do AOTMiT 13.09.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Ultomiris (rawulizumab) konc. do sporządzania r-ru do inf., 100 mg/ml, 1 fiol. 11 ml, GTIN: 05391527740162, Ultomiris (rawulizumab) konc. do sporządzania r-ru do inf., 100 mg/ml, 1 fiol. 3 ml, GTIN: 05391527740179 w ramach programu lekowego we wskazaniu leczenia nocnej napadowej hemoglobinurii.

Problem zdrowotny

Nocna napadowa hemoglobinuria (ICD-10 D59.5) jest rzadką, nabytą chorobą klonalnych krwiotwórczych komórek macierzystych, wywołaną przez mutację somatyczną genu PIGA (phosphatidylinositol glycan class A) położonego na chromosomie X. Gen PIGA koduje jeden z enzymów odpowiedzialnych za syntezę kotwicy glikozylofosfatydylowej (GPI) w błonie komórkowej. Wskutek mutacji genu PIGA na poziomie komórki macierzystej następuje obniżona ekspresja lub brak ekspresji białek powiązanych z błoną komórkową przez kotwicę GPI, w tym białek CD55 i CD59, odpowiadających za ochronę komórek przed działaniem układu dopełniacza. Dotyczy to nie tylko erytrocytów, lecz także innych komórek krwi, między innymi granulocytów, monocytów i płytek.

Wyróżnia się trzy postaci nocnej napadowej hemoglobinurii w zależności od tego, czy w obrazie klinicznym dominuje niedokrwistość hemolityczna czy zahamowanie hematopoezy w szpiku.

Zachorowalność szacuje się na 1,3/mln osób/rok. W polskim badaniu dotyczącym PNH przeanalizowano dane pochodzące od 105 pacjentów zdiagnozowanych w latach 1995 – I połowa 2011 w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie.

Szacowane 5-letnie przeżycie wzrosło z 66,8% (przy braku leczenia ekulizumabem) do 95,5% (terapia ekulizumabem). Najczęstszą przyczyną zgonów w PNH jest zakrzepica szacowana na przyczynę około połowy wszystkich zgonów, natomiast 29–44% pacjentów doświadcza przynajmniej jednego incydentu zakrzepowozatorowego.

Łącznie zidentyfikowano 337 pacjentów spełniających kryteria włączenia do analizy na podstawie rozpoznania. Dynamika przyrostu populacji rozpoznawanej w danym roku sprawozdawczym pozostawała na trendzie wzrostowym do 2020 roku. W ostatnim w pełni sprawozdanym roku odnotowano spadek populacji o 1,5% w porównaniu do roku poprzedniego. Powyżej 18 roku życia, pacjenci rozumiani jako populacja dorosłych, było 310 pacjentów, stanowiących 91,99% populacji ogółem. Części udziałów dla grup w strukturze wiekowej zasadniczo były zbliżone, z zachowaną tendencją malejącą dla populacji generalnej społeczeństwa, z tym że w populacji w przedziale 57-62 odnotowano mniejszą liczbę pacjentów w porównaniu do przedziałów okalających. Udziały płci były porównywalne, z nieznaczną przewagą kobiet (53%). Nie zidentyfikowano zmian demografii pacjentów z PNH identyfikowanych w bazach NFZ w analizowanym okresie czasu, przez co nie przedstawiano danych w podziale na poszczególne lata sprawozdawcze. Aktualność dostępnych danych umożliwia analizę przeżycia pacjentów diagnozowanych do końca 2020 roku (baza zgonów przekazana przez MZ obejmuje maksymalnie okres sprawozdanych zgonów do końca grudnia roku 2020). Dla tak zdefiniowanych kryteriów na ogółem 313 zidentyfikowanych pacjentów odnotowano zgon w przypadku 52 pacjentów, co można wskazać jako przeżycie na poziomie 85%.

Zgodnie z kryteriami selekcji określonych jako Metoda III zidentyfikowano 138 pacjentów, spełniających wymagania włączenia do analizy. Uwagę zwraca fakt znacznej penetracji udziałów wśród wybranych technologii. W pierwszym roku funkcjonowania programu lekowego ekulizumab był zastosowany u 54% pacjentów spełniających kryteria dla roku sprawozdawczego. W roku 2021 odsetek ten wzrósł do 82%. Według danych od 2018 roku do końca 2021 roku produkt rozliczeniowy o nazwie *kwalfikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności* został sprawozdany u 72 pacjentów, z których do leczenia w ramach programu włączono w sumie 66 pacjentów. Analizując wiek wejścia pacjenta do programu lekowego odnotowano, że 1 pacjenta można przypisać do kategorii pediatrycznej, rozumianej jako osoby przed ukończeniem 18-go roku życia. Pacjent w chwili wejścia do programu miał 16 lat. Zgodnie z uproszczonym szacunkiem do programu lekowego średnio rocznie włączano 16 pacjentów dorosłych. Zauważalny jest znaczny spadek w liczbie pacjentów włączanych do analizowanego programu lekowego, tak jak w drugim roku obowiązywania decyzji

refundacyjnej – 2019 – włączono 25 nowych pacjentów, tak w ubiegłym roku, w pełni sprawozdanym – 2021 – włączono zaledwie 3 nowych pacjentów.

Uwzględniając wartość świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych z budżetu państwa zarówno rozumianych jako świadczenia w ramach systemu (interwencje nielekowe) jak i świadczenia w ramach farmakoterapii (listy refundacyjne, katalog chemioterapii, program lekowy) ogółem u 337 pacjentów zidentyfikowanych zgodnie z założeniami metody I i II sprawozdano łączne obciążenie budżetu w kwocie 207,74 mln zł. Średnia wartość refundacji przypadająca na pojedynczego pacjenta wyniosła ponad 616 tys. zł. Uwagę zwraca fakt, że wartość finansowania w tej grupie pacjentów wzrosła w roku 2018 (3-krotny wzrost w stosunku do roku 2017), następnie w kolejnych latach wartość była porównywalna i wyniosła nieco ponad pół mln zł. Poziom średniej kwoty refundacji przypadającej na pacjenta wskazuje na podobną dynamikę zmian. Zauważając populację na identyfikację pacjentów według metody III nastąpiła znaczna zmiana we wnioskowaniu odnośnie uśrednionej kwoty refundacji na pacjenta, wzrost do 1,5 mln zł. Przy dodatkowym uwzględnieniu danych ograniczonych do pacjentów kwalifikowanych do leczenia w ramach programu B.96 wartość uśrednionej kwoty refundacji wzrosła do 2,6 mln zł.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla produktu leczniczego Ultomiris we wnioskowanym wskazaniu wskazał substancję czynną ekulizumab. Wybór opiera na rekomendacjach zawartych w polskich i zagranicznych wytycznych klinicznych oraz na podstawie informacji zawartych w ChPL Ultomiris dotyczących wskazania i w rozdziale opisującym zalecane opcje terapeutyczne.

Zdaniem analityków Agencji wybór komparatora w analizach wnioskodawcy jest prawidłowy, jednakże na podstawie wytycznych klinicznych, opinii ekspertów, do których zwróciła się Agencja oraz danych NFZ uzyskanych w toku postępowania, analitycy zauważają możliwość wykonania procedury allo-HSCT u części pacjentów z PNH.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Badanie ALXN1210-PNH-301 RAW vs EKU (Lee 2019)

Uniknięcie przetoczeń kkc odnotowano u 73,6% chorych z grupy RAW i 66,1% chorych z grupy EKU, a różnica między grupami w odsetkach chorych wynosiła 6,8 (95% CI: -4,66; 18,14). Skorygowana (do obserwowanej w poprzednich badaniach fazy Ib oraz II. wyjściowej normalizacji LDH) częstość występowania normalizacji aktywności LDH wynosiła w grupie RAW 53,6%, EKU 49,4%. Skorygowany OR wyniósł 1,19 (95% CI: 0,80; 1,77).

Czas do wystąpienia normalizacji aktywności LDH stanowił dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu, mediana u pacjentów z grupy EKU (29 dni) była dłuższa o 5 dni niż RAW (24 dni). W grupie RAW odsetek pacjentów z normalizacją LDH był wyższy podczas większości wizyt. Wyniku nie interpretowano pod kątem istotności statystycznej ze względu na brak potwierdzenia hipotezy superiority dla wybranych drugorzędowych punktów końcowych.

Różnice średnich w unikaniu przetoczeń, normalizacji LDH oraz wszystkich kluczowych drugorzędowych punktach końcowych wskazywały na przewagę rawulizumabu nad ekulizumabem, jednak wyniki te nie były istotne statystycznie. Ocena częstości występowania dużych zdarzeń naczyniowych stanowiła dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy, wystąpiły u 2 (1,6%) uczestników RAW i u 1 (0,8%) EKU, różnica statystycznie nieistotna.

Badanie ALXN1210-PNH-302 RAW vs EKU (Kulasekararaj 2019)

Pierwszorzędnym punktem kocowym była hemoliza, mierzona jako procentowa zmiana aktywności LDH względem początku badania. Różnica średnich wynosiła 9,21 (95% CI: -0,42; 18,84) a dolna granica przedziału ufności dla otrzymanej różnicy średnich była wyższa od wartości -15% wymaganej dla potwierdzenia hipotezy non-inferiority.

Ponieważ hipoteza non-inferiority została potwierdzona zarówno dla pierwszorzędnego punktu końcowego oraz wszystkich kluczowych drugorzędowych punktów końcowych. Przeprowadzone testowanie hipotezy superiority dla oceny zmiany aktywności LDH względem początku badania, nie wykazało istotnych statystycznie różnic między grupami ($p=0,058$), w związku z czym odstąpiono od dalszego testowania hipotezy superiority.

Różnice średnich w normalizacji LDH, częstości BTH, unikaniu przetoczeń oraz stabilizacji poziomu hemoglobiny wskazywały na przewagę rawulizumabu nad ekulizumabem, jednak wyniki te nie były istotne statystycznie (dla $\alpha=0,05$). Wyniki badania ALXN1210-PNH-302 potwierdzają hipotezę non-inferiority dla każdego z ocenianych punktów końcowych.

W grupie EKU średni poziom wolnego białka C5 utrzymywał się na stabilnym poziomie (nie przekraczającym 0,5 µg/ml), w grupie RAW widoczna była charakterystyczna tendencja do wzrostu średniej w okresach między podaniami kolejnych dawek. Pomimo występowania stabilnej średniej wolnego C5 wśród pacjentów z grupy EKU, odnotowano przypadki nieoptymalnej inhibicji białka C5 wyrażające się w przekroczeniu poziomu wolnego C5 u niektórych pacjentów 10 µg/ml. W grupie RAW oraz w fazie przedłużonej badania nie zaobserwowano żadnego przypadku przekroczenia poziomu wolnego C5 powyżej 0,5 µg/ml.

Analiza bezpieczeństwa

Badanie ALXN1210-PNH-301 RAW vs EKU (Lee 2019)

Zdarzenia niepożądane zaobserwowano u 88% pacjentów z grupy RAW oraz u 86,8% z grupy EKU. Najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym był ból głowy (36,0% i 33,1% odpowiednio w grupie RAW i EKU). W grupie RAW częściej obserwowano zapalenie górnych dróg oddechowych (8,8% vs 5,8% w grupie EKU) oraz biegunki (7,2% vs 4,1% w grupie EKU). Dwudziestu pacjentów doświadczyło ciężkich zdarzeń niepożądanych. Infekcje meningokokowe nie wystąpiły w żadnym z ramion. Jedynym zdarzeniem niepożądanym skutkującym przerwaniem leczenia był zgon związany z rakiem płuc uczestnika badania w ramieniu EKU.

Badanie ALXN1210-PNH-302 RAW vs EKU (Kulasekararaj 2019)

Zdarzenia niepożądane zaobserwowano u 91,8% pacjentów z grupy RAW oraz u 87,8% z grupy EKU. W fazie przedłużonej badania zdarzenia niepożądane występowały z mniejszą częstością odpowiednio u 79,2% pacjentów z ramienia RAW-RAW oraz u 74,7% w grupie EKU-RAW. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi w fazie głównej badania odpowiednio w grupie RAW i EKU były: ból głowy (27,8% i 33,1%), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (21,6% i 20,4%) oraz zapalenie górnych dróg oddechowych (18,6% i 11,2%) w fazie przedłużonej badania najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi było zmęczenie (13,5% pacjentów z grupy RAW-RAW oraz 13,7% z grupy EKU-RAW). Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia ani zgonów.

Dodatkowe informacje na podstawie innych źródeł

W publikacji Brodsky 2021 przedstawiono względne ryzyko wystąpienia BTH w grupach pacjentów, u których stwierdzono poziom białka C5 $<0,5$ µg/mL i $\geq 0,5$ µg/mL. Wykazano, że w badaniach 301 i 302 ryzyko wystąpienia BTH w grupie pacjentów z C5 $\geq 0,5$ µg/mL jest odpowiednio 7,7 oraz 17,9 razy wyższe. W ramach dodatkowych analiz wykonano porównanie między grupami RAW i EKU dla dwóch badań oddzielnie, dotyczących normalizacji LDH, ekstrapolacji liczby występowania BTH na 100 pacjentolat oraz prognozy czasu do pierwszych BTH związanych z różnymi przyczynami. Wszystkie wyniki dodatkowych analiz wykazały istotnie statystyczną przewagę terapii rawulizumabem nad terapią ekulizumabem.

W publikacji Kulasekararaj 2022 przedstawiono wyniki badań RCT ALXN1210-PNH-301 oraz ALXN1210-PNH-302 dla fazy przedłużonej (od 27 tygodnia do 2 lat). Spośród pacjentów, u których osiągnięto normalizację LDH w dniu 183 (po I fazie badania), 76,4% (badanie 301) i 73,9% (badanie 302) utrzymywało odpowiedź do 2 lat. W fazie follow-up uzyskane średnie (SD) wyniki FACIT-F były podobne w obu badaniach (w badaniu 301, wyniosło 43,5 (8,10); w badaniu 302, 41,2 (10,70)), a średnia (SD) zmiana procentowa w stosunku do wyników wyjściowych z dnia 183 była minimalna (kolejno 1,6% (36,38) oraz 1,2% (25,62)). W okresie przedłużonym badania 301 BTH odnotowano u 15 pacjentów (6,2%), natomiast w badaniu 302 u 11 pacjentów (5,8%). Liczba zgłaszanych BTH różniła się między badaniami, tj. 25 w badaniu 301 vs 11 BTH w badaniu 302. Zgodnie z analizą bezpieczeństwa w fazie przedłużonej 391 pacjentów (90,1%) z PNH zgłosiło występowanie TEAE. SAE zgłaszano u 86 pacjentów (19,8%) z PNH, z czego 10 pacjentów (2,3%) doświadczyło SAE, które uznano za związane z leczeniem. Wyniki badania Kulasekararaj 2022 wskazują, że rawulizumab cechuje trwała skuteczność i wysoka tolerancja w leczeniu pacjentów z PNH.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy wg wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania w Polsce rawulizumabu (Ultomiris) w leczeniu dorosłych chorych na napadową nocną hemoglobinurię:

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

W analizie użyteczności kosztów stosowanie rawulizumabu (RAW) porównano ze stosowaniem ekulizumabu (EKU). Horyzont dożywności, perspektywa NFZ (zbieżna ze wspólną, tj. NFZ + pacjenta). Wnioskodawca przedstawił model Markowa.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie RAW w miejsce EKU jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania RAW vs. EKU wyniósł [redacted].

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progowej¹⁵, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted].

W przedstawionych badaniach RCT ALXN1210-PNH-301 i ALXN1210-PNH-302 nie wykazano wyższości RAW (rozumianej jako istotnej statystycznej różnicy na korzyść ocenianej technologii) nad EKU, zatem **zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy**. Wnioskodawca słusznie stwierdza, że wyniki badań RCT wskazywały na większą skuteczność RAW, jednak bez osiągnięcia istotności statystycznej. Należy przy tym zwrócić uwagę, że na większą skuteczność RAW wskazują istotnie statystycznie wyniki badań niższej jakości.

Urzędowa cena zbytu RAW 300 mg, przy której koszt terapii RAW jest nie wyższy niż koszt terapii EKU wynosi [redacted].

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Analizy wrażliwości prawidłowe, wyniki stabilne. W analizie deterministycznej testowano m.in. parametry związane z użytecznościami, kosztami, horyzontem czasowym czy stopami dyskontowymi (łącznie 33 scenariusze).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Do oszacowania wydatków budżetowych wykorzystano liczbę chorych aktualnie stosujących Soliris (na podstawie prognozy) oraz przypisane im analogiczne koszty, jak dla scenariusza istniejącego. Oszacowane w ten sposób wydatki dla scenariusza istniejącego w 2021 roku wg modelu wynoszą około [redacted] na leczenie 58 pacjentów. Oszacowanie to nie różni się znacząco od rzeczywiście poniesionych przez NFZ wydatków związanych z finansowaniem programu lekowego, w którym leczenie 59 pacjentów w 2021 roku wyniosło 71,38 mln zł. Wnioskodawca nie uwzględnił natomiast populacji pacjentów z analizowanym wskazaniem, która w scenariuszu istniejącym nie jest leczona w ramach programu. Zgodnie z oszacowaniem przyjętą przez analityków Metodą III identyfikacji pacjentów, wartość wszystkich świadczeń uwzględniających POZ, AOS, hospitalizacje, program lekowy oraz refundację apteczną dla tych pacjentów w 2021 roku wyniosła 71,84 mln zł. Uwagę zwraca jednak fakt, że dla oszacowania scenariusza istniejącego, w pierwszym roku wartość średniej kwoty refundacji na pacjenta wyniosła [redacted], tymczasem z danych wynika, że w 2021 r. finansowanie pacjenta w programie PNH średnio wyniosło 1,19 mln zł, co wskazuje, że mimo przyjęcia przez wnioskodawcę założenia dotyczącego [redacted], wartość nie spadła znacząco.

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

Analizę wrażliwości wnioskodawcy przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla większości parametrów przeprowadzono analizę wartości skrajnych, która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych. W analizie wrażliwości uwzględniono ponadto alternatywne założenia dla modelowania krzywej

¹⁵ 166 758 zł

wejścia chorych do leczenia i ustalenia się równowagi rynkowej (analiza scenariuszy). Wnioskowanie z analizy zmienia się dla scenariusza, w którym

. Wówczas wyniki dla pierwszego roku wskazują na

. W toku prac nad AWA wystąpiono o dane do NFZ, wszelkie rozbieżności zostały zaraportowane w częściach właściwych na komentarz założeń. Mając również na uwadze wykazaną tendencję, można przyjąć że model wnioskodawcy prowadzi do przeszacowania wyników, wobec czego modyfikacje raczej działałyby na korzyść wnioskodawcy.

W ramach niniejszego dokumentu AWA odstąpiono od przeprowadzania obliczeń własnych, przedstawiono jedynie wyniki wariantu analizy wrażliwości w którym

Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperti kliniczni zwracają uwagę na poszerzenie populacji leczonej o kobiety w ciąży oraz

Kryteria dotyczące czasu leczenia w programie oraz kryteria wyłączenia z programu powinny być poszerzone o możliwość wyłączenia pacjentów w przypadku kwalifikacji do procedury allo-HSCT. W przypadku eradykacji choroby podstawowej nieuzasadnione jest stosowanie inhibitorów C5.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono cztery rekomendacje pozytywne i cztery rekomendacje pozytywne warunkowe. Rekomendacje pozytywne (NICE 2021, G-Ba 2020, PBAC 2021, HAS 2021) odnoszą się do porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwa rawulizumabu przy niższej cenie względem komparatora (ekulizumabu). Rekomendacje pozytywne warunkowe (SMC 2021, NCPE 2021, CADTH 2022, ZIN 2021) odnoszą się do konieczności zapewnienia efektywności kosztowej terapii lub obniżki ceny rawulizumabu.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

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

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Ostatecznie zweryfikowane analizy były zgodne z aktualnymi wytycznymi AOTMiT.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Brodsky 2021 (preprint 2020)** Brodsky R. A., Peffault de Latour R., et al., Characterization of breakthrough hemolysis events observed in the phase 3 randomized studies of ravulizumab versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica* 2020;106(1):230-237;
<https://doi.org/10.3324/haematol.2019.236877>
- Hill 2019** Hill A., Piatek C. I., et al., Breakthrough hemolysis in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with ravulizumab: results of a 52-week extension from two phase 3 studies, *Blood*. Conference: 61st Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2019. United States. 134 (Supplement 1) (no pagination), 2019. Date of Publication: November 2019
https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/952/427084/Breakthrough-Hemolysis
- Kulasekararaj 2019** Kulasekararaj A. G., Hill A., et al., Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood*. 2019 Feb 7;133(6):540-549.. Epub 2018 Dec 3. PMID: 30510079; PMCID: PMC6368201
<https://doi.org/10.1182/blood-2018-09-876805>
- Kulasekararaj 2019a** Kulasekararaj A. G., Hill A., et al., One-year efficacy and safety from a phase 3 trial of ravulizumab in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving prior eculizumab treatment, *Blood*. Conference: 61st Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2019. United States. 134 (Supplement 1) (no pagination), 2019. Date of Publication: November 2019
https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/2231/423030/One-Year-Efficacy
- Kulasekararaj 2019b** Kulasekararaj A., Hill A., Langemeijer S., One-Year Efficacy and Safety From a Phase 3 Trial of Ravulizumab in Adult Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Receiving Prior Eculizumab Treatment, *American Society of Hematology (ASH) 61st Annual Meeting, December 7–10, 2019*
- Kulasekararaj 2020** Kulasekararaj A. G., Hill A, Langemeijer S, et al. One-year outcomes from a phase 3 randomized trial of ravulizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria who received prior eculizumab. *Eur J Haematol*. 2021;00:1–9.
<https://doi.org/10.1111/ejh.13564>
- Kulasekararaj 2021** Kulasekararaj AG, Hill A, Langemeijer S, Wells R, González Fernández FA, Gaya A, Ojeda Gutierrez E, Piatek CI, Mitchell L, Usuki K, Bosi A, Brodsky RA, Ogawa M, Yu J, Ortiz S, Röth A, Lee JW, Peffault de Latour R. One-year outcomes from a phase 3 randomized trial of ravulizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria who received prior eculizumab. *Eur J Haematol*. 2021 Mar;106(3):389-397. doi: 10.1111/ejh.13564. Epub 2021 Jan 3. PMID: 33301613
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8246907/pdf/EJH-106-389.pdf>
- Kulasekararaj 2022** Kulasekararaj AG, Griffin M, Langemeijer S, Usuki K, Kulagin A, Ogawa M, Yu J, Mujeebuddin A, Nishimura JI, Lee JW, Peffault de Latour R; 301/302 Study Group. Long-term safety and efficacy of ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: 2-year results from two pivotal phase 3 studies. *Eur J Haematol*. 2022 Sep;109(3):205-214. doi: 10.1111/ejh.13783. Epub 2022 Jun 16. PMID: 35502600
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ejh.13783>
- Lee 2019** Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee L, Pessoa V, Gualandro S, Füreder W, Ptushkin V, Rottinghaus ST, Volles L, Shafner L, Aguzzi R, Pradhan R, Schrezenmeier H, Hill A. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood*. 2019 Feb 7;133(6):530-539.. Epub 2018 Dec 3. PMID: 30510080; PMCID: PMC6367644.
<https://doi.org/10.1182/blood-2018-09-876136>
- Peipert 2019** Peipert J. D., Kulasekararaj A., et al., PF734 patient preferences for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of a patient survey of ravulizumab (ALXN1210) and eculizumab, *Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy*. Conference: Annual Meeting of the Academy of Managed Care and Specialty Pharmacy, AMCP 2019. United States. 25 (3-A SUPPL.) (pp S37), 2019. Date of Publication: March 2019
<https://www.jmcp.org/doi/pdf/10.18553/jmcp.2019.25.3-a.s1>

Peipert 2020	Peipert J. D., Kulasekararaj A. G., Gaya A, Langemeijer SMC, Yount S, Gonzalez-Fernandez FA, et al. (2020) Patient preferences and quality of life implications of ravulizumab (every 8 weeks) and eculizumab (every 2 weeks) for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. PLoS ONE 15(9): e0237497. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237497
Schrezenmeier 2020	Schrezenmeier H., Kulasekararaj A., et al., 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, Ther Adv Hematol 2020, Vol. 11: 1–14, https://doi.org/10.1177/2040620720966137
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ABHHTC 2020	Cancado RD, da Silva Araujo A et al. Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, Associacao Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular, 2020. Hematol transfus cell ther. 2021;4 3(3):341–348.
CPNHN 2018	Patriquin CJ, Kiss T et al. How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A consensus statement of the Canadian PNH Network and review of the national registry. Eur J Haematol. 2019;102:36–52.
HAS 2021	Haute Autorité de Santé, ULTOMIRIS 300 mg/3 ml (ravulizumab). Mise à disposition d'un nouveau dosage. CT19263. 07.07.2021. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19263_ULTOMIRIS_PIS_INS_COMPLEMENT_GAMME_Avis%20Def_CT19263.pdf , data odczytu: 14.10.2022 r.
Devos 2018	Devos T, Meers S, Boeckx N, et al. Diagnosis and management of PNH: Review and recommendations from a Belgian expert panel. Eur J Haematol. 2018;101:737–749.
NICE 2021	National Institute for Health and Care Excellence. Ravulizumab for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria Technology appraisal guidance [TA698]. Published: 19 May 2021. https://www.nice.org.uk/guidance/ta698/resources/ravulizumab-for-treating-paroxysmal-nocturnal-haemoglobinuria-pdf-82609447238341 , data odczytu: 14.10.2022 r.
G-Ba 2020	Gemeinsamer Bundesausschuss. Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Ravulizumab. 06.02.2020. https://www.g-ba.de/downloads/91-1455-476/2020-02-06_Resolution_Ravulizumab_D-463_EN.pdf , data odczytu: 14.10.2022 r.
PBAC 2021	The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. 7.04 RAVULIZUMAB, Solution concentrate for I.V. infusion 300 mg in 3 mL, Solution concentrate for I.V. infusion 1,100 mg in 11 mL, Ultomiris®, Alexion Pharmaceuticals Australasia Pty Ltd. ECULIZUMAB Solution concentrate for I.V. infusion 300 mg in 30 mL, Soliris®, Alexion Pharmaceuticals Australasia Pty Ltd. Public Summary Document – July 2021 PBAC Meeting. https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-07/files/ravulizumab-psd-july-2021.pdf , data odczytu: 14.10.2022 r.
CADTH 2022	CADTH Reimbursement Recommendation. Ravulizumab (Ultomiris). Indication: Ultomiris (ravulizumab for injection) is indicated for the treatment of adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. March 2022 Volume 2 Issue 3. https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0700%20Ultomiris%20-%20Final%20CADTH%20Rec.pdf , data odczytu: 14.10.2022 r.
SMC 2021	The Scottish Medicines Consortium (SMC). Ravulizumab 300mg/30mL concentrate for solution for infusion (Ultomiris®). SMC2305. Published: 08 February 2021. https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5756/ravulizumab-ultomiris-final-jan-2021-for-website.pdf , data odczytu: 14.10.2022 r.
AMWG 2020	All Wales Therapeutics & Toxicology Centre. https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/ravulizumab-ultomiris1/ , data odczytu: 14.10.2022 r.
ZIN 2021	National Health Care Institute. Package advice ravulizumab (Ultomiris®) for the treatment of PNH and aHUS, https://english.zorginstituutnederland.nl/publications/reports/2021/12/15/package-advice-ravulizumab-ultomiris , data odczytu: 17.10.2022 r.
NCPE 2022	National Centre for Pharmacoeconomics. NCPE Ireland. Ravulizumab (Ultomiris®). HTA ID: 19054. https://www.ncpe.ie/drugs/ravulizumab-ultomiris-for-the-treatment-of-adult-patients-with-paroxysmal-nocturnal-haemoglobinuria-pnh-hta-id-19054/ , data odczytu: 14.10.2022 r.

Pozostałe publikacje

- ChPL Ultomiris** Charakterystyka Produktu Leczniczego Ultomiris
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_pl.pdf
- Hillmen 1995** Hillmen P., Lewis S.M., Bessler M., i in., Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, *N Engl J Med* 1995, 333(19):1253-8.
- Kelly 2011** R. J. Kelly, A. Hill, et al., Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival, 2011
<https://doi.org/10.1182/blood-2011-02-333997>
- O'Connell 2020** O'Connell T., Buessing MG., Johnson S.J. i in., Cost-Utility analysis of Ravulizumab Compared With Eculizumab in Adult Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, *Pharmacoeconomics*. 2020 Sep;38(9):981-994.
- Piekarska 2015** A. Piekarska, J. Spychalska, Nowe spojrzenie na nocną napadową hemoglobinurię, *Hematologia*, tom 6, nr 3, 278-292, 2015
<https://doi.org/10.5603/Hem.2015.0035>
- Spychalska 2013** J. Spychalska, E. Bojer, Nocna napadowa hemoglobinuria — patofizjologia, klasyfikacja i nowoczesna diagnostyka, *Hematologia*, tom 4, nr 4, 301-320, 2013
<https://journals.viamedica.pl/hematologia/article/view/37127/34408>
- Wróbel 2011** A. Wróbel, Nocna napadowa hemoglobinuria w świetle najnowszych doniesień, *Hematologia*, tom 2, nr 4, 346-348, 2011
<https://journals.viamedica.pl/hematologia/article/view/15693/12412>
- Żupańska 2012** B. Żupańska, J. Spychalska, et al., Nocna napadowa hemoglobinuria – wieloletnie obserwacje. Charakterystyka kliniczna i analiza wielkości klonu z defektem kotwicy glikozylofosfatydyloinozytolowej (GPI), *PTHiT*, 2012
[https://doi.org/10.1016/S0001-5814\(12\)31008-6](https://doi.org/10.1016/S0001-5814(12)31008-6)