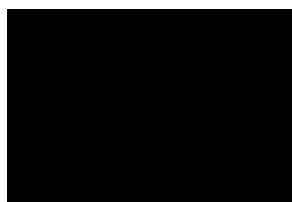




---

**Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z  
nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których wystąpiła  
niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3  
miesiące**

**ANALIZA EKONOMICZNA**



Kraków, lipiec 2022 (luty 2023)

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ

<b>Analizę ekonomiczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)</b>	Centrum HTA Sp. z o.o. Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792	
<b>Autorzy analizy ekonomicznej</b>	<b>Imię i nazwisko</b>	<b>Wkład pracy</b>
<b>Analiza ekonomiczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)</b>	Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o. Ul. Sienna 82 00-815 Warszawa	
<b>Konflikt interesów</b>	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności Centrum HTA	

---

**SPIS TREŚCI**

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU.....	4
STRESZCZENIE.....	5
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	9
2. PROBLEM DECYZYJNY .....	9
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA .....	10
2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE .....	12
2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ .....	18
2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH .....	19
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ .....	21
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA.....	21
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA .....	22
3.3. HORYZONT CZASOWY.....	23
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	24
3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH .....	26
3.6. OCENA KOSZTÓW.....	40
3.7. DYSKONTOWANIE .....	54
3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	54
3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ .....	56
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ .....	61
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ.....	61
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI .....	62
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY .....	68
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA .....	69
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA .....	69
6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ.....	70
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA .....	70
7. Dyskusja .....	70
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE.....	72
9. BIBLIOGRAFIA .....	73
10. SPIS TABEL .....	78
11. SPIS RYSUNKÓW .....	79
12. ANEKS.....	80
12.1. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI.....	80
12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH.....	85
12.3. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	92
12.4. KONSENSUS EKSPERTÓW KLINICZNYCH Z POLSKI .....	95
12.5. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY .....	95

## INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BIA</b>	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> ; Analiza wpływu na budżet
<b>CEA</b>	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i> ; Analiza kosztów-efektywności
<b>CI</b>	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
<b>DSA</b>	ang. <i>Deterministic Sensitivity Analysis</i> ; Deterministyczna analiza wrażliwości (tu: jedno- i wielokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszowa)
<b>ICUR</b>	ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
<b>LCI</b>	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
<b>Perspektywa płatnika publicznego</b>	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia i Ministra Zdrowia)
<b>Perspektywa wspólna</b>	Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (perspektywa płatnika za świadczenia medyczne)
<b>PICO</b>	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
<b>PNH</b>	ang. <i>Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria</i> ; Nocna napadowa hemoglobinuria
<b>PSA</b>	ang. <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i> ; Probabilistyczna analiza wrażliwości
<b>QALY</b>	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość
<b>RSS</b>	ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> ; Porozumienie podziału ryzyka
<b>UCI</b>	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności

## STRESZCZENIE

### CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące.

### METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili dorośli pacjenci z nocną napadową hemoglobinurią (ang. *Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria*, PNH), u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 (ekulizumabu) przez co najmniej 3 miesiące (P);
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Aspaveli® (pegcetakoplan) (I);
- wnioskowaną technologię porównano z kontynuacją leczenia ekulizumabem, zgodnie z aktualną praktyką kliniczną w Polsce [40] oraz dostępnymi dowodami naukowymi potwierdzającymi skuteczność wnioskowanej technologii [41] (C);
- w opracowaniu uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a komparatorem w zakresie: prawdopodobieństwa uzyskania niezależnienia się od przetoczeń krwi i/lub prawdopodobieństwa zwiększenia poziomu hemoglobiny powyżej 10,5 g/dl i zdarzeń niepożądanych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii [41] (O);
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*, QALY), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*, ICUR) oraz cen progowych ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

Uwzględniono cenę zbytu netto wnioskowanej technologii na poziomie [REDACTED]

W opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w ramach nowej grupy limitowej ze względu na brak odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz udowodnioną przewagę kliniczną pegcetakoplanu nad jedynym refundowanym lekiem stosowanym we wnioskowanym wskazaniu – ekulizumabem (badanie PEGASUS [77]).

Zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji [30] założono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie jako lek stosowany w programie lekowym.

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i z pominięciem proponowanego RSS dla wnioskowanej technologii. [REDACTED]

Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące. Analiza ekonomiczna.



W obydwu wariantach koszt komparatora określono na poziomie średniego kosztu ekulizumabu wg danych NFZ przekazanych przez AOTMiT (53,8633 PLN za 1 mg).

Wnioskowana technologia nie jest finansowana ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Tym samym pacjenci z analizowanej populacji nie mają możliwości stosowania pegcetakoplanu.

Wnioskowaną technologię porównano z kontynuacją leczenia ekulizumabem, zgodnie z aktualną praktyką kliniczną w Polsce [40] oraz dostępnymi dowodami naukowymi potwierdzającymi skuteczność wnioskowanej technologii [41]. Komparator dla wnioskowanej technologii stanowi aktualnie standard leczenia wśród pacjentów z analizowanej populacji w Polsce.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy: płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz świadczeniobiorcy).

Ustalono, że wyniki analizy z obydwu perspektyw są tożsame. Nie zidentyfikowano kategorii kosztu różniącego porównywane opcje terapeutyczne z perspektywy świadczeniobiorcy (potencjalne kategorie kosztu różniącego z perspektywy świadczeniobiorcy jak koszt transportu do ośrodka medycznego nie są możliwe do oszacowania w warunkach polskich ze względu na brak danych).

Uwzględniono dożywotni horyzont czasowy analizy kosztów-użyteczności (51,2 roku, tj. od średniego wieku uczestników badania PEGASUS wynoszącego 48,8 lat do osiągnięcia wieku 100 lat). Uwzględniony horyzont czasowy odpowiada oczekiwanej długości życia pacjentów z analizowanej populacji określonej na podstawie wyników modelowania (w ramach tego horyzontu czasowego umiera  $\geq 99\%$  pacjentów) oraz odzwierciedla oczekiwaną długość życia osoby z populacji generalnej Polski [46] będącej w wieku pacjentów włączonych do międzynarodowego badania PEGASUS (średni wiek 48,8 roku; zakres: 19 – 81 lat; 61,3% kobiet [77]; oczekiwana długość dalszego życia wynosząca od 7,5 do 59,0 lat ze średnią równą 31,2 roku).

W analizie wrażliwości testowano długość horyzontu czasowego na poziomie długości obserwacji badania PEGASUS (48 tygodni od momentu randomizacji).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego [41].

W opracowaniu zaadaptowano model Wnioskodawcy przygotowany na potrzeby ubiegania się o refundację w krajach europejskich i w Kanadzie. Model został dostosowany do warunków polskich poprzez przystosowanie raportowania wyników do wymogów obowiązujących w Polsce oraz uwzględnienie danych kosztowych i założeń modelowania odzwierciedlających warunki polskie (np. wysokość stóp dyskontowych, koszty jednostkowe leków). Wykorzystano model zawierający bardziej dojrzałe dane niż wykorzystane w modelu przedkładanym kanadyjskiej [61] i brytyjskiej [58] agencji oceny technologii medycznych. Wykorzystano w opracowaniu model zawierający takie same dane kliniczne jak w modelu przedkładanym szkockiej agencji oceny technologii medycznych ze zmianami sugerowanymi przez analityków tej agencji [62].

Zestawiono koszty i konsekwencje stosowania porównywanych technologii w dożywotnim horyzoncie czasowym. Przeprowadzono analizę inkrementalną z kalkulacją inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności. Określone współczynniki porównano z progiem opłacalności wynoszącym 175 926 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość (trzykrotność produktu krajowego brutto *per capita* w latach 2018 – 2020).

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy. Przeprowadzono jednokierunkową, wielokierunkową oraz wartości skrajnych analizę wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania. Zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) oraz zakresu minimum – maksimum lub  $\pm 100\%$  w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI.

Przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości umożliwiającą ocenę zakresu zmienności punktów końcowych analizy ekonomicznej z wykorzystaniem metod nieparametrycznych.

## WYNIKI I WNIOSKI

W ramach analizy ekonomicznej ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące w horyzoncie trwania życia jest (wartości zdyskontowane):

[redacted] przyjętego progu opłacalności na poziomie 175 926 PLN za dodatkowy QALY).

Niemniej jednak wykazano, że przy uwzględnieniu RSS wnioskowana technologia dominuje nad komparatorem, tj. jest bardziej skuteczna (związana z większą liczbą QALY) i związana z niższym kosztem od komparatora [redacted]

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wniosków z analizy podstawowej – [redacted]

Ustalono, że największy wpływ na wysokość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności miały scenariusze dotyczące:

- uwzględnienia krótszego horyzontu czasowego analizy;
- testowania opcjonalnych wysokości stóp dyskontowych (0% i dwukrotnie wyższej niż w analizie podstawowej);
- opcjonalnych scenariuszy dyskontynuacji leczenia pegcetakoplanem;
- testowania alternatywnego scenariusza leczenia przełomowej hemolizy (ekulizumab w miejsce intensyfikacji dawki pegcetakoplanu);
- częstotliwości zużycia zasobów opieki standardowej;
- ryzyka zdarzeń niepożądanych;
- pominięcia kosztu podawania porównywanych technologii;
- kosztu jednostkowego przetoczenia krwi;
- pominięcia wpływu dożylnego podawania leku na wagę użyteczności;
- uwzględnienia opcjonalnego wariantu dawkowania ekulizumabu;
- pominięcia wpływu starzenia kohorty na wagę użyteczności;
- uwzględnienia kosztu leczenia przeładowania żelazem.

Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące. Analiza ekonomiczna.



U znacznej części pacjentów z PNH leczenie inhibitorami C5 (np. ekulizumabem) zapewnia optymalną poprawę jakości i długości życia, która przed wprowadzeniem tych leków nie była obserwowana. Niemniej jednak, u niektórych pacjentów leczenie inhibitorem C5 nie zapewnia optymalnej poprawy stanu zdrowia, również w przypadku intensyfikacji schematu dawkowania. Pacjenci ci cierpią na skrajne zmęczenie i niedokrwistość wymagającą transfuzji krwi. Aspekty te znacznie utrudniają codzienne czynności, pracę i życie rodzinne. Rodziny i przyjaciele takich chorych mogą być zmuszeni ponownie przejąć rolę opiekunów nieformalnych, co może mieć dla nich negatywne skutki psychologiczne i fizyczne. Zwiększa to również obciążenie społeczeństwa z uwagi na wzrost bezpośrednich świadczeń społecznych oraz wzrost skali utraty produktywności w płatnej i nieodpłatnej pracy chorych i ich opiekunów.

Dostępne dowody naukowe wskazują na poprawę wyników zdrowotnych pacjentów z PNH w wyniku leczenia pegcetakoplanem w miejsce kontynuacji leczenia ekulizumabem [41]. Na podstawie wyników dostępnych badań klinicznych wykazano, że stosowanie pegcetakoplanu w miejsce komparatora wiąże się m.in. z: wyższym prawdopodobieństwem braku konieczności przetoczeń krwi, zwiększeniem poziomu hemoglobiny, dłuższym przeżyciem wolnym od zdarzeń i dodatkowego leczenia wynikającego z suboptymalnej skuteczności dotychczasowego leczenia PNH (np. przeładowania żelazem) i związaną z tymi aspektami wyższą jakością życia [41].

Wnioskowana technologia jest podawana podskórną i może być przyjmowana przez pacjenta w domu; komparator dla wnioskowanej technologii wymaga wizyt w ośrodku medycznym w celu dożylnego podawania. Ze względu na różną drogę podawania, stosowanie wnioskowanej technologii pozwala uniknąć kosztów transportu do ośrodka medycznego w celu dożylnego podawania leku (koszt ten został pominięty w niniejszej analizie ze względu na brak danych pozwalających ocenić jego wysokość w warunkach polskich). Co więcej, samodzielne podawanie leku w domu zapewnia większą swobodę pacjentom i ich rodzinom.

Refundacja wnioskowanej technologii zapewni dostępność pegcetakoplanu wśród pacjentów z PNH, co przy uwzględnieniu wyższej skuteczności klinicznej tej opcji terapeutycznej, przełoży się na ogólną poprawę wyników zdrowotnych wśród tych chorych.

Ustalono, że przedstawione powyżej korzyści kliniczne stosowania wnioskowanej technologii uzasadniają sugerowany sposób finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych ponieważ wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu dominuje nad komparatorem w przypadku zaakceptowania proponowanego porozumienia podziału ryzyka.



## 1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące.

## 2. PROBLEM DECYZYJNY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili dorośli pacjenci z nocną napadową hemoglobinurią (ang. *Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria*, PNH), u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 (ekulizumabu) przez co najmniej 3 miesiące (P);
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Aspaveli® (pegcetakoplan) (I);
- wnioskowaną technologię porównano z kontynuacją leczenia ekulizumabem, zgodnie z aktualną praktyką kliniczną w Polsce [40] oraz dostępnymi dowodami naukowymi potwierdzającymi skuteczność wnioskowanej technologii [41] (C);
- w opracowaniu uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a komparatorem w zakresie: prawdopodobieństwa uzyskania uniezależnienia się od przetoczeń krwi i/lub prawdopodobieństwa zwiększenia poziomu hemoglobiny powyżej 10,5 g/dl i zdarzeń niepożądanych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii [41] (O);
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*, QALY), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*, ICUR) oraz cen progowych ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

W ramach niniejszej analizy uwzględniono konsensus 5 ekspertów klinicznych z Polski w sprawie ustrukturyzowanych zagadnień dotyczących rozważanego problemu decyzyjnego. Uwzględnione dane od ekspertów przedstawiono w rozdziale 12.4. niniejszego raportu. Każde odniesienie do opinii ekspertów klinicznych z Polski lub konsensusu ekspertów w tekście niniejszego dokumentu dotyczyć będzie ww. badania ankietowego.

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i z pominięciem proponowanego RSS dla wnioskowanej technologii. [REDACTED]

Przeprowadzona analiza ekonomiczna dotycząca finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzania ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [3].

## **2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA**

Firma Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o. wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Aspaveli® (1 080 mg pegcetakoplan w fiolce) w ramach części B Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych („Leki dostępne w ramach programu lekowego”) umożliwiające stosowanie wnioskowanej technologii wśród dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące [37], [40].

Wnioskowana technologia nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce [37]. Analizowany problem decyzyjny dotyczył objęcia refundacją i ustalenia grupy limitowej dla wnioskowanej technologii.

Wśród pacjentów z PNH w Wykazie leków refundowanych dostępna jest wyłącznie jedna technologia lekowa – ekulizumab stosowany w programie lekowym „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)” opisanym w załączniku B.96. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] (program zwany dalej programem B.96.).

Stan kliniczny wskazany we wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Aspaveli® dotyczy tylko części populacji pacjentów mogących stosować ekulizumab w programie B.96. – dotyczy wyłącznie chorych, u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące. Dotyczy więc subpopulacji chorych, u których stosowanie ekulizumabu nie jest wystarczająco skuteczne.

Wnioskowana technologia cechuje się dodatkowo odrębną drogą podawania i częstotliwością dawkowania względem aktualnie refundowanej opcji terapeutycznej dostępnej pacjentom z PNH (ekulizumabu). Wnioskowana technologia podawana jest podskórną 2 lub 3-krotnie w ciągu tygodnia, podczas gdy ekulizumab podawany jest dożylnie raz na dwa tygodnie.

Zidentyfikowane na etapie Analizy klinicznej [41] dowody naukowe, w tym przede wszystkim wyniki badania PEGASUS [77] świadczą, że stosowanie wnioskowanej technologii jest bardziej skuteczne od stosowania ekulizumabu wśród chorych w stanie klinicznym wskazanym we wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Aspaveli®.

Zgodnie z art. 15 ust 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [30] do wspólnej grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową i zbliżony mechanizm działania, przy zastosowaniu następujących kryteriów: tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane, podobnej skuteczności.

Zapisy art. 15 ust 2 i 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych odnoszą się do porównania nazwy międzynarodowej, mechanizmu działania, drogi podawania, postaci farmaceutycznej i zbieżności wskazań pomiędzy wnioskowaną technologią a technologią obecną w danej grupie, do której rozważane jest wpisanie wnioskowanej technologii. W przypadku wnioskowanej technologii i ekulizumabu istnieją różnice w: nazwie międzynarodowej, mechanizmie działania, drodze podawania i postaci farmaceutycznej, zakresie wskazań objętych refundacją oraz skuteczności klinicznej.

Na tej podstawie uznano, że refundacja wnioskowanej technologii w osobnej grupie limitowej zgodna jest z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji [30].

Przyjęto, że kalkulacja limitu finansowania we wnioskowanej grupie limitowej uwzględniać będzie limit finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto leku wnioskowanej technologii. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji [30] założono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie.

Podsumowanie przedstawionych powyżej aspektów refundacyjnych zamieszczono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [115].

## **2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE**

Wnioskowaną technologię stanowi stosowanie produktu leczniczego Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące [40].

Wnioskowana technologia nie jest finansowana ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu [37].

Teoretycznie, w rozważanym stanie klinicznym lub stanach klinicznych występujących po tym wnioskowanym można rozważyć intensyfikację najlepszej opieki podtrzymującej (BSC) z lub bez kontynuacji leczenia inhibitorem C5 z lub bez intensyfikacji schematu dawkowania inhibitora C5.

Badania kliniczne PEGASUS, na podstawie wyników którego zarejestrowano wnioskowaną technologię, uwzględniało jako kontrolę kontynuację stosowania ekulizumabu. W badaniu możliwe było przerwanie leczenia ekulizumabem, intensyfikacja schematu podawania ekulizumabu oraz w pewnym zakresie dostosowanie BSC do potrzeb pacjenta (w tym również intensyfikacja liczby przetoczeń).

Uwzględnienie kontynuacji leczenia ekulizumabu w grupie kontrolnej badania PEGASUS oznacza, że interwencja ta stanowi standardową opiekę wśród pacjentów z analizowanej populacji. W przeciwnym razie badanie kliniczne PEGASUS nie zostałyby dopuszczone do realizacji z przyczyn etycznych. Co więcej agencje oceny technologii medycznych z innych krajów również wskazują na uwzględnienie jedynie kontynuacji leczenia inhibitorem C5 jako komparator dla wnioskowanej technologii [58], [61], [62].

W warunkach polskich tylko ekulizumab (inhibitor C5) jest refundowany wśród pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) [37], [40], [55].

Stan kliniczny wskazany we wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Aspaveli® (dorośli z PNH, u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące) nie stanowi kryterium dyskontynuacji leczenia ekulizumabem w warunkach polskich [37]. Również wytyczne

kliniczne [40] oraz opinie ekspertów klinicznych przedstawione w Analizie weryfikacyjnej AOTMiT dla rawulizumabu [55] wskazują w analizowanym stanie klinicznym kontynuację stosowania inhibitora C5 z ewentualną modyfikacją częstotliwości podawania tego inhibitora.

Informacje przedstawione w Analizie weryfikacyjnej AOTMiT dla rawulizumabu [55] świadczą o bardzo niskiej częstotliwości dyskontynuacji leczenia ekulizumabem w warunkach polskich. W okresie od kwietnia 2018 roku do czerwca 2020 roku odnotowano tylko 4 dyskontynuacje leczenia ekulizumabem spośród 56 pacjentów stosujących ten lek (7,1% pacjentów; wskaźnik dyskontynuacji równy około 3,2% na rok), przy czym za część dyskontynuacji odpowiadał zgon oraz możliwość przeprowadzenia przeszczepu komórek krwiotwórczych (1 dyskontynuacja) [55]. Z pominięciem zgonów i przeszczepu roczny wskaźnik dyskontynuacji można oszacować na wyższy od 2,4% (wartość przybliżona – brak szczegółowych informacji na temat przyczyn dyskontynuacji leczenia oraz okresu stosowania leku przez pacjentów).

Co więcej, dostępne dane sugerują przerwanie leczenia ekulizumabem przede wszystkim na początkowym etapie leczenia [58], więc dyskontynuacja dotyczyć może tylko niewielkiego odsetka pacjentów wśród wszystkich leczonych ekulizumabem w Polsce (np. tylko pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku).

Część populacji pacjentów leczonych ekulizumabem może również przerywać leczenie przed uczestnictwem w badaniach klinicznych – [REDACTED] [REDACTED] Aspekt ten miał prawdopodobnie wpływ na stosunkowo wysokie ryzyko dyskontynuacji raportowane w opracowaniu [114].

Przy tak niskim wskaźniku dyskontynuacji leczenia ekulizumabem w warunkach polskich, kontynuacja leczenia ekulizumabem z ewentualną modyfikacją częstotliwości jego podawania lub intensyfikacją BSC stanowi podstawowy komparator dla wnioskowanej technologii w Polsce.

Szczegóły dotyczące wyboru komparatorów przedstawiono w przeprowadzonej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Analizie problemu decyzyjnego [40].

### **2.2.1.1. DAWKOWANIE I DŁUGOŚĆ STOSOWANIA WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII**

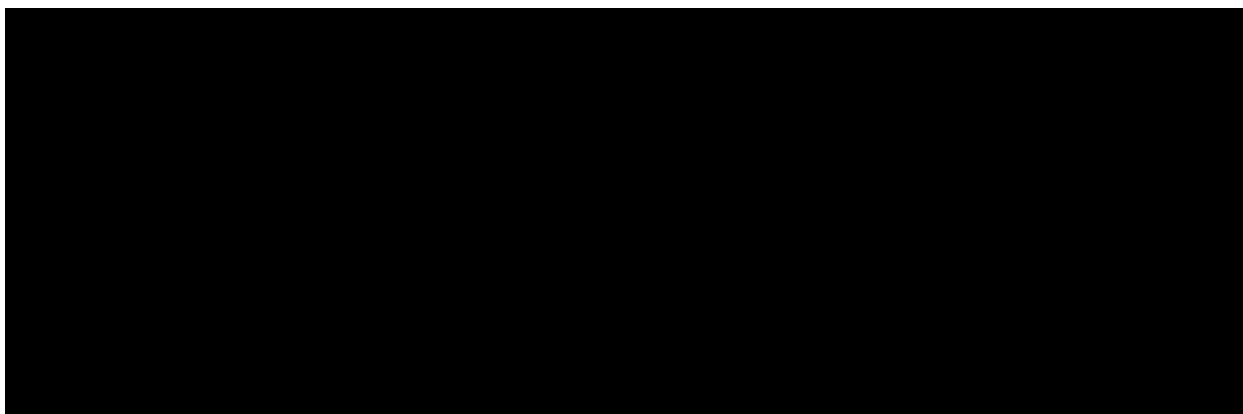
Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [57], zalecane dawkowanie wnioskowanej technologii obejmuje:

- przewlekłe stosowanie pegcetakoplanu do końca życia lub do wystąpienia wskazań klinicznych do jego dyskontynuacji;
- standardową dawkę 1 080 mg pegcetakoplanu podawanego podskórnie dwa razy w tygodniu (zużycie 2 fiolek na tydzień);
- 4-tygodniową fazę wstępną leczenia podczas której wnioskowana technologia podawana jest łącznie z ekulizumabem;
- intensyfikację dawkowania do trzech poddań podskórnych 1 080 mg pegcetakoplanu w tygodniu (zużycie 3 fiolek na tydzień) jeśli u pacjenta występuje stężenie dehydrogenazy mleczanowej dwukrotnie powyżej górnej granicy normy, co związane jest z wystąpieniem przełomowej hemolizy.

Przedstawiony powyżej zalecany schemat dawkowania wnioskowanej technologii został opracowany na podstawie dawkowania uwzględnionego w badaniu PEGASUS [77]. Niemniej jednak na uwagę zasługuje fakt, iż w trakcie przeprowadzania badania PEGASUS nie było ustalonego standardu leczenia hemolizy przełomowej i sądzono, że w takiej sytuacji właściwe może być zwiększenie dawki pegcetakoplanu. W modelu oryginalnym uwzględniono praktykę leczenia, zgodnie z którą pacjenci z przełomową hemolizą wewnątrznaczyniową są albo leczeni jednorazową dawką ekulizumabu, albo przerywają leczenie pegcetakoplanem i powracają do leczenia ekulizumabem [58], [62].

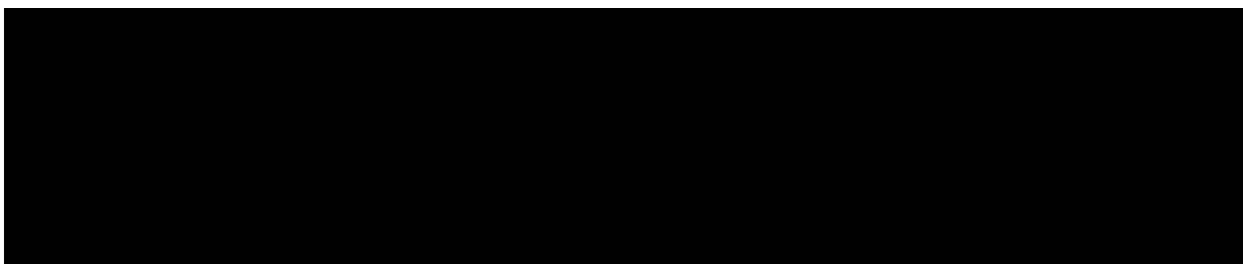
Nie można jednoznacznie stwierdzić jakie będzie standardowe postępowanie z pacjentem z przełomową hemolizą wewnątrznaczyniową w Polsce w momencie realizacji proponowanego programu lekowego. Wydaje się prawdopodobne, że program nie będzie dopuszczał jednorazowego zastosowania ekulizumabu w trakcie leczenia pegcetakoplanem ze względu na brak opisu takiego postępowania w Charakterystyce Produktu Leczniczego Aspaveli [57]. Tym samym w ramach niniejszego opracowania rozważono dwa warianty. Wariant analizy podstawowej uwzględniał wzrost intensywności dawki pegcetakoplanu do 3 fiolek na tydzień w przypadku wystąpienia przełomowej hemolizy niewymagającej przerwania leczenia pegcetakoplanem. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono jednorazowe zastosowanie ekulizumabu w dawce 900 mg [58], [62].

Ryzyko wystąpienia dyskontynuacji leczenia pegcetakoplanem z przyczyn klinicznych (np. ciężka przełomowa hemoliza) oraz ryzyko wystąpienia przełomowej hemolizy niewymagającej przerwania leczenia pegcetakoplanem określono na podstawie wyników badania PEGASUS [77], ale dostosowując odpowiednio postępowanie z pacjentem kończącym leczenie do aktualnego postępowania klinicznego.



Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ocenach modelu wnioskodawcy w warunkach brytyjskich [58], [62], wśród wszystkich 3 dyskontynuacji obserwowanych w praktyce klinicznej (oraz po implementacji poprawionego protokołu badania PEGASUS) obserwowana byłaby wyłącznie jedna (pacjent z ciężką przełomową hemolizą). U pozostałych pacjentów zastosowano by jednorazową dawkę ekulizumabu lub zwiększono by dawkowanie pegcetakoplanu.

Na tej podstawie przyjęto, że 2,4% pacjentów (1 z 41 pacjentów w grupie badanej PEGASUS) przerwie leczenie pegcetakoplanem w 16. tygodniu leczenia (konserwatywnie przyjęto ostatni tydzień fazy randomizacji badania PEGASUS).



W analizie podstawowej ww. zdarzenia nie zostały uwzględnione.

W analizie wrażliwości rozpatrywano dodatkowe scenariusze dyskontynuacji leczenia pegcetakoplanem:

- scenariusz uwzględniający 3 dyskontynuacje w fazie randomizacji (dodatkowo uwzględnieni pacjenci z łagodną lub umiarkowaną przełomową hemolizą), zastosowane w modelu w 16. tygodniu (7,32%);
- scenariusz uwzględniający 1 przerwanie leczenia w trakcie 48 tygodni (1 w fazie randomizacji i 0 w fazie przedłużonej) modelowane cykliczne prawdopodobieństwo w trakcie pierwszego roku leczenia (0,62% na cykl);
- scenariusz uwzględniający 3 dyskontynuacje w trakcie 48 tygodni (1 w fazie randomizacji i 2 w fazie przedłużonej) modelowane cykliczne prawdopodobieństwo w trakcie pierwszego roku leczenia (1,88% na cykl).

Mając na uwadze fakt, że pacjenci w stanie klinicznym wskazanym we wniosku o objęcie refundacją leku Aspaveli® mają możliwość kontynuacji leczenia ekulizumabem, w ramach modelowania przyjęto, że dyskontynuacja leczenia pegcetakoplanem związana będzie z powrotem do leczenia ekulizumabem.

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej hemolizą przyjęto jednorazową dawkę ekulizumabu (analiza wrażliwości) lub intensyfikację dawkowania pegcetakoplanu (analiza podstawowa).

Ryzyko ww. zdarzeń określono na podstawie danych z fazy randomizacji badania PEGASUS. W analizie ryzyko wystąpienia łagodnej do umiarkowanej hemolizy niewymagającej trwałego przerwania leczenia pegcetakoplanem z całej fazy randomizacji (7,3%, tj. 3 z 41 pacjentów w okresie 16 tygodni) przekonwertowano na prawdopodobieństwo wystąpienia tego zdarzenia w cyklu (1,88% w 4-tygodniowym cyklu) i zastosowano do całego okresu stosowania wnioskowanej technologii w modelu. Zastosowano tym samym konserwatywne podejście (prawdopodobnie zawyżające ryzyko tego zdarzenia) zakładające możliwość wystąpienia hemolizy z prawdopodobieństwem w całym okresie leczenia pegcetakoplanem na takim samym poziomie jak na początku stosowania tego leku.

Poza ryzykiem wystąpienia dyskontynuacji leczenia pegcetakoplanem z przyczyn klinicznych (np. ciężka przełomowa hemoliza) oraz ryzykiem wystąpienia przełomowej hemolizy wymagającej modyfikacji leczenia, w opracowaniu:

- uwzględniono zakończenia leczenia pegcetakoplanem z powodu zgonu;
- nie uwzględniono pominiętych dawek lub niedokładnego dawkowania pegcetakoplanu obserwowanego w badaniu klinicznym PEGASUS – aspekt zmniejszający koszt wnioskowanej technologii (w badaniu 5 pacjentów miało łącznie 7 przerw w leczeniu; 1 pacjent otrzymał niepełną dawkę leku z przyczyn technicznych);
- mając na uwadze brak dublowania aspektów powodujących wzrost zużycia wnioskowanej technologii, poza opisaną powyżej sytuacją wśród pacjentów z łagodną do umiarkowanej hemolizą pominięto intensyfikację leczenia pegcetakoplanem bezpośrednio z przyczyny stężenia dehydrogenazy mleczanowej dwukrotnie powyżej górnej granicy normy (w badaniu PEGASUS u 2 pacjentów zwiększono częstotliwość podawania pegcetakoplanu).

Przedstawione powyżej postępowanie w zadowalający sposób odzwierciedliło średnie zużycia wnioskowanej technologii z badania klinicznego PEGASUS (tabela poniżej).



### 2.2.1.2. DAWKOWANIE I DŁUGOŚĆ STOSOWANIA KOMPARATORA

Dawkowanie ekulizumabu w analizie podstawowej określono na podstawie danych z badania PEGASUS.

Przed włączeniem do badania PEGASUS pacjenci otrzymywali ekulizumab przez średnio 4,93 roku. Z uwagi na suboptymalną skuteczność kliniczną, 30% pacjentów stosowało dawki ekulizumabu wyższe od zalecanych. Dawkowanie ekulizumabu w fazie wstępnej zostało utrzymane w fazie randomizacji.

Intensyfikacja dawkowania ekulizumabu obserwowana w badaniu PEGASUS polegała na zmniejszeniu częstotliwości podawania ekulizumabu (900 mg co 11 dni u 1,3%) lub zwiększeniu dawki ekulizumabu na podanie (1200 mg u 26,3% lub 1500 mg u 2,5% co 2 tygodnie).

Informacje przedstawione w opracowaniu [114] świadczą, że modyfikacja dawkowania ekulizumabu dotyczy 62,1% pacjentów z Polski. Wskazany odsetek opisywał zarówno zmniejszenie interwału między dawkami jak i jego zwiększenie. Mając jednak na uwadze charakter analizowanej populacji pacjentów (suboptymalnie leczeni, co przejawia się niedokrwistością) przyjęto, że wszyscy pacjenci z modyfikacją dawki będą mieli skrócony interwał pomiędzy kolejnymi dawkami ekulizumabu (do 11 dni zgodnie z założeniami modelu oryginalnego).

Dostępne dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 2. Uwzględnione dawkowanie ekulizumabu.**

	Liczba podań w cyklu	Badanie PEGASUS	Dane NFZ [114]
<b>90 mg co 2 tygodnie</b>	2,00	70,0%	37,9%
<b>900 mg co 11 dni</b>	2,55	1,3%	62,1%
<b>1200 mg co 2 tygodnie</b>	2,00	26,3%	0,0%
<b>1500 mg co 2 tygodnie</b>	2,00	2,5%	0,0%

W analizie uwzględniono średnią dawkę ekulizumabu wynoszącą:

- 1 993,64 mg (analiza wrażliwości – założenia dawkowania z badania PEGASUS) lub
- 2 104,95 mg (analiza podstawowa na podstawie danych z [114]) na 4-tygodniowy cykl.

Co więcej wartość określona na podstawie danych z [114] była bardziej zbliżona do średniego zużycia ekulizumabu w badaniu PEGASUS niż wariant uwzględniający założenia określone na podstawie danych z badania PEGASUS (informacje na temat schematu dawkowania nie były zbierane w badaniu PEGASUS).

W analizie podstawowej uwzględniono dane polskie odzwierciedlające praktykę kliniczną.

Mając na uwadze opinie ekspertów uczestniczących przy przygotowaniu modelu oryginalnego oraz opinie analityków oceniających model oryginalny w warunkach brytyjskich [58], [62] w analizie przyjęto, że leczenie ekulizumabem będzie przeprowadzane dożywnotnio w grupie komparatora. Poza zgonem nie uwzględniono żadnej innej przyczyny dyskontynuacji leczenia ekulizumabem.

Powyższy aspekt zdaje się być odzwierciedlony w wynikach badania klinicznego PEGASUS – żaden z pacjentów stosujących ekulizumab w fazie randomizacji nie zakończył leczenia.

Co więcej dostępne dane z praktyki klinicznej w Polsce opisane na początku rozdziału 2.2. wyraźnie wskazują, że ryzyko dyskontynuacji leczenia ekulizumabu z przyczyn innych niż zgon lub możliwość przeprowadzenia przeszczepu komórek krwiotwórczych jest znikoma lub praktycznie nie występuje.

### **2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ**

Zarejestrowane wskazanie do stosowania produktu leczniczego Aspaveli® obejmuje tylko wnioskowane wskazanie, tj. leczenie dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące [57].

W opracowaniu uwzględniono charakterystyki i wyniki zdrowotne pacjentów zgodne z założeniami i wynikami modelu ekonomicznego Wnioskodawcy.

Uwzględniono dane dotyczące uczestników badania rejestracyjnego PEGASUS [77].

Mając na uwadze międzynarodowy charakter ww. badania można uznać, że dane z tego badania odzwierciedlają charakter docelowej populacji dla wnioskowanej technologii w Polsce.

Charakterystyki pacjentów wpływające na wyniki analizy przedstawiono poniżej.

**Tabela 3. Charakterystyki wejściowe pacjentów z analizowanej populacji.**

	Wartość	Źródło
Średni wiek	48,8 lat	Badanie PEGASUS [77]
Odsetek kobiet	61,3%	

W praktyce klinicznej pacjenci rozpoczynający leczenie wnioskowaną technologią mogą mieć objawy niedokrwistości, ale rozpocząć leczenie wnioskowaną technologią jeszcze przed przetoczeniami. Uważa się, że po implementacji wnioskowanej technologii do praktyki klinicznej leczenia pacjentów z PNH, tacy pacjenci będą stanowić zdecydowaną większość pacjentów rozpoczynających leczenia [58], [62] (przy dostępności pegcetakoplan lekarz nie skieruje pacjenta na przetoczenia, tylko od razu rozpocznie leczenie tym lekiem). Niemniej jednak w trakcie pierwszych lat realizacji proponowanego programu lekowego rozpoczynać leczenie pegcetakoplanem będą również pacjenci, u których objawy niedokrwistości w trakcie stosowania ekulizumabu wystąpiły znacznie wcześniej. Część tych pacjentów będzie wymagała przetoczeń krwi.

Na podstawie powyższych aspektów, w ramach niniejszego opracowania uwzględniono możliwość rozpoczęcia leczenia pegcetakoplanem wśród pacjentów zarówno wymagających jak i niewymagających jeszcze przetoczeń krwi. Tym samym w analizie podstawowej uwzględniono dystrybucję początkową pacjentów w stanach klinicznych modelu określoną na podstawie charakterystyk pacjentów w fazie wstępnej badania PEGASUS. Wariant alternatywny (odpowiadający wariantom podstawowym analiz przedkładanych brytyjskim agencjom oceny technologii medycznych [58], [62]) uwzględniający rozpoczęcie leczenia u wszystkich pacjentów w stanie „Brak przetoczeń i poziom hemoglobiny <10,5” testowano w analizie wrażliwości. Uwzględnione dane przedstawiono poniżej.

**Tabela 4. Dystrybucja pacjentów w stanach klinicznych modelu w punkcie początkowym modelowania.**

	Badanie PEGASUS, faz wstępna	Wariant alternatywny (oczekiwany w praktyce klinicznej)
stan „Brak przetoczeń i poziom hemoglobiny <10,5”	61,8%	100%
stan „Brak przetoczeń i poziom hemoglobiny ≥10,5”	3,9%	0%
stan „Wymagane transfuzje”	34,2%	0%

#### 2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH

Na podstawie wyników przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp. z o. o. przeglądu systematycznego badań klinicznych i opracowań wtórnych [41] ustalono, że porównywane opcje leczenia różnią się skutecznością kliniczną.

Na podstawie wyników badania klinicznego PEGASUS [77] wykazano, że stosowanie pegcetakoplanu w miejsce ekulizumabu wśród dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące, wiąże się m.in. z:

- istotnie wyższym poziomem hemoglobiny we krwi o 3,84 g/dl (95% CI: 2,33 do 5,34;  $p < 0,001$ ) w 16. tygodniu fazy randomizacyjnej badania (główny punkt końcowy badań; 20. tydzień leczenia z uwzględnieniem 4-tygodniowej fazy wstępnej),
- istotnie wyższym prawdopodobieństwem braku konieczności przeprowadzania przetoczeń krwi,
- istotnie mniejszym obciążeniem pacjenta związanym ze zmęczeniem (FACIT-F),
- istotnie wyższym prawdopodobieństwem normalizacji poziomu kluczowych zmiennych hematologicznych (hemoglobiny, retykulocytów, dehydrogenazy mleczanowej oraz bilirubiny) oraz
- istotnie wyższą jakością życia ocenianą kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 [41].

W fazie przedłużonej badania klinicznego PEGASUS nie zaobserwowano pogorszenia skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii [41].

Zidentyfikowane źródła danych klinicznych o niższej wiarygodności potwierdziły skuteczność i zadowalający profil bezpieczeństwa wnioskowanej technologii [41].

W opracowaniu uwzględniono źródła danych cechujące się najwyższą wiarygodnością – wyniki randomizowanego, prospektywnego badania klinicznego PEGASUS [77] porównującego wnioskowaną technologię z kontynuacją leczenia ekulizumabem. Wykorzystano model analizy ekonomicznej Wnioskodawcy opracowany na podstawie indywidualnych danych klinicznych pacjentów włączonych do ww. badania. Ze względu na charakter analizowanego schorzenia obejmującego chorobę ultraradką i związane z tym aspektem brak odpowiednich danych, model ekonomiczny opracowano dodatkowo na podstawie opinii brytyjskich ekspertów klinicznych oraz ekspertów oceniających model w warunkach brytyjskich [58], [62]. Wykorzystano model zawierający bardziej dojrzałe dane niż wykorzystane w modelu przedkładanym kanadyjskiej [61] i brytyjskiej [58] agencji oceny technologii medycznych. Wykorzystano w opracowaniu model zawierający takie same dane kliniczne jak w modelu przedkładanym szkockiej agencji oceny technologii medycznych ze zmianami sugerowanymi przez analityków tej agencji [62].

Zgodnie z wynikami badania klinicznego PEGASUS [77], w opracowaniu przyjęto, że stosowanie wnioskowanej technologii w miejsce komparatora związane będzie ze wzrostem poziomu hemoglobiny, redukcją liczby przetoczeń krwi i związaną z tymi aspektami poprawą jakości życia pacjentów z analizowanej populacji. Mając na uwadze brak dostępnych dowodów naukowych pozwalających potwierdzić pozytywną zależność pomiędzy bezpośrednimi korzyściami klinicznymi stosowania pegcetakoplanu a przeżyciem całkowitym pacjentów z analizowanej populacji, w ramach niniejszej

analizy ekonomicznej przyjęto, że stosowanie wnioskowanej technologii lekowej nie będzie związane z przedłużeniem życia pacjenta.

W opracowaniu uwzględniono definicję stanów klinicznych zgodnie z poziomem hemoglobiny równym 10,5 g/dl. Wartość ta zgodna była z kryteriami włączenia do badania klinicznego PEGASUS [77], wcześniejszymi badaniami klinicznymi uwzględniającymi chorych na PNH, opublikowanym piśmiennictwem oraz stężeniami hemoglobiny obserwowanymi w rejestrze PNH [79], [80], [81], [82]. Wskazany poziom hemoglobiny został potwierdzony przez brytyjskich ekspertów klinicznych uczestniczących przy przygotowaniu modelu oryginalnego [58], [62] – uznano, że poziom ten jest odpowiedni do uchwycenia różnic w jakości życia między stanami. Pomimo tego, że niedokrwistość ogólnie definiuje się jako poziom hemoglobiny <13,5 g/dl u mężczyzn i < 12 g/dl u kobiet, u pacjentów z PNH nie obserwuje się zależnych od płci różnic w poziomie hemoglobiny wskazujących na objawy niedokrwistości. W związku z tym w opracowaniu uwzględniono taki sam punkt odcięcie poziomu hemoglobiny dla pacjentów płci męskiej i żeńskiej. Bardziej złożona stratyfikacja poziomów hemoglobiny nie była możliwa również z przyczyny małej liczby pacjentów uczestniczących w badaniu PEGASUS (choroba ultrazadka).

W analizie uwzględniono pośredni wpływ wnioskowanej technologii na zużycie niektórych zasobów medycznych (wizyt ambulatoryjnych, testów krwi) wśród pacjentów z analizowanej populacji. Przyjęto, że wnioskowana technologia poprzez indukcję zmian stanów klinicznych różniących się koniecznością przetoczeń krwi spowoduje niewielkie zmiany w zużyciu zasobów medycznych składających się na opiekę standardową pacjenta. Aspekt ten nie był przedmiotem badań klinicznych. Niemniej jednak dostępne dane ze Stanów Zjednoczonych [76] potwierdzają, że pacjenci wymagający przetoczeń krwi zużywają istotnie więcej zasobów medycznych niż pacjenci niewymagający przetoczeń.

Szczegóły na temat wartości parametrów dotyczących skuteczności porównywanych interwencji przedstawiono w rozdziale 3.5. niniejszego opracowania.

### **3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ**

#### **3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA**

Strategia analityczna niniejszego opracowania uwzględnia wykonanie analizy ekonomicznej w oparciu o przeprowadzony *de novo* przegląd systematyczny medycznych baz danych w celu określenia efektywności analizowanej interwencji.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. [41].

W ramach analizy efektywności klinicznej, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego medycznych baz danych, zakwalifikowano do analizy wybrane doniesienia naukowe, biorąc pod uwagę ich tematykę i wiarygodność, po czym zestawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla poszczególnych procedur medycznych [41].

Ocena wiarygodności danych klinicznych została przeprowadzona zgodnie z zasadami Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (ang. *Evidence-Based Medicine*) [4].

W opracowaniu zaadaptowano model Wnioskodawcy przygotowany na potrzeby ubiegania się o refundację w krajach europejskich i w Kanadzie. Model został dostosowany do warunków polskich poprzez przystosowanie raportowania wyników do wymogów obowiązujących w Polsce oraz uwzględnienie danych kosztowych i założeń modelowania odzwierciedlających warunki polskie (np. wysokość stóp dyskontowych, koszty jednostkowe leków).

Wykorzystano model zawierający bardziej dojrzałe dane niż wykorzystane w modelu przedkładanym kanadyjskiej [61] i brytyjskiej [58] agencji oceny technologii medycznych. Wykorzystano w opracowaniu model zawierający takie same dane kliniczne jak w modelu przedkładanym szkockiej agencji oceny technologii medycznych ze zmianami sugerowanymi przez analityków tej agencji [62].

W analizie wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [1]-[29], [34], [35].

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [3].

### **3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA**

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz

- płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

W opracowaniu pominięto perspektywę społeczną, gdyż ewentualne kategorie kosztów pośrednich mogących mieć znaczenie przy ocenie zasadności ekonomicznej stosowania wnioskowanej technologii w miejsce komparatora nie zostały zmierzone w warunkach polskich (brak badań oceniających m.in. koszty pośrednie PNH w Polsce).

Ustalono, że wyniki analizy z obydwu perspektyw są tożsame. Nie zidentyfikowano kategorie kosztu różniącego porównywane opcje terapeutyczne z perspektywy świadczeniobiorcy (potencjalne kategorie kosztu różniącego z perspektywy świadczeniobiorcy jak koszt transportu do ośrodka medycznego nie są możliwe do oszacowania w warunkach polskich ze względu na brak danych).

### **3.3. HORYZONT CZASOWY**

Wnioskowana technologia jest stosowana przewlekłe wśród pacjentów z analizowanej populacji do zgonu lub do zaprzestania leczenia z innych powodów (szczegóły w rozdziale 2.2. i Analizie problemu decyzyjnego [40]).

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono różnice w skuteczności klinicznej porównywanych opcji leczenia. Tym samym, horyzont adekwatny do każdego porównania obejmuje okres manifestacji efektów klinicznych wnioskowanej technologii.

Dowody naukowe wskazują, że stosowanie wnioskowanej technologii przekłada się na długoterminowe efekty kliniczne pod postacią zwiększenia jakości życia biorąc pod uwagę bezprecedensowe zwiększenie poziomu hemoglobiny czy prawdopodobieństwa normalizacji poziomu kluczowych zmiennych hematologicznych odgrywających kluczową rolę w rozpatrywanej chorobie (hemoglobiny, retykulocytów, dehydrogenazy mleczanowej oraz bilirubiny).

Uwzględniono dożywotni horyzont czasowy analizy kosztów-użyteczności (51,2 roku, tj. od średniego wieku uczestników badania PEGASUS wynoszącego 48,8 lat do osiągnięcia wieku 100 lat). Uwzględniony horyzont czasowy odpowiada oczekiwanej długości życia pacjentów z analizowanej populacji określonej na podstawie wyników modelowania (w ramach tego horyzontu czasowego umiera  $\geq 99\%$  pacjentów) oraz odzwierciedla oczekiwaną długość życia osoby z populacji generalnej Polski [46] będącej w wieku pacjentów włączonych do międzynarodowego badania PEGASUS (średni wiek 48,8 roku; zakres: 19 – 81 lat; 61,3% kobiet [77]; oczekiwana długość dalszego życia wynosząca od 7,5 do 59,0 lat ze średnią równą 31,2 roku). Aspekt ten zapewnia, że w zadanym horyzoncie czasowym żadna z grup wieku

modelowanych kohort pacjentów nie będzie żyła dłużej niż standardowa osoba z populacji generalnej Polski.

W analizie wrażliwości testowano długość horyzontu czasowego na poziomie długości obserwacji badania PEGASUS (48 tygodni od momentu randomizacji).

Horyzont czasowy analizy został ustalony na takim samym poziomie zarówno dla kosztów, jak i dla efektów zdrowotnych.

### **3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ**

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono różnice w efektach zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii i komparatora. Ustalono, że dodatkowy efekt wnioskowanej technologii obejmuje zwiększenie poziomu hemoglobiny oraz zwiększenie prawdopodobieństwa normalizacji poziomu kluczowych zmiennych hematologicznych odgrywających kluczową rolę w rozpatrywanej chorobie (hemoglobiny, retykulocytów, dehydrogenazy mleczanowej oraz bilirubiny; por. rozdział 2.4.). Przedstawione efekty dotyczą przede wszystkim zmiany jakości życia chorych.

Na tej podstawie w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych pod postacią lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Przeprowadzono analizę inkrementalną polegającą na ocenie wysokości inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [3], jako podstawowe punkty końcowe niniejszej analizy uwzględniono inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności określone dla wyników zdrowotnych pod postacią QALY.

Próg opłacalności ustalono na poziomie **175 926 PLN za dodatkowy QALY** (trzykrotność produktu krajowego brutto *per capita* w latach 2018 – 2020) [30], [36].

Nie przeprowadzono estymacji bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności, ponieważ na etapie Analizy klinicznej [41] zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne PEGASUS [77] wskazujące na przewagę wnioskowanej technologii nad opcjonalną technologią refundowaną (tj. kontynuacją leczenia ekulizumabem).

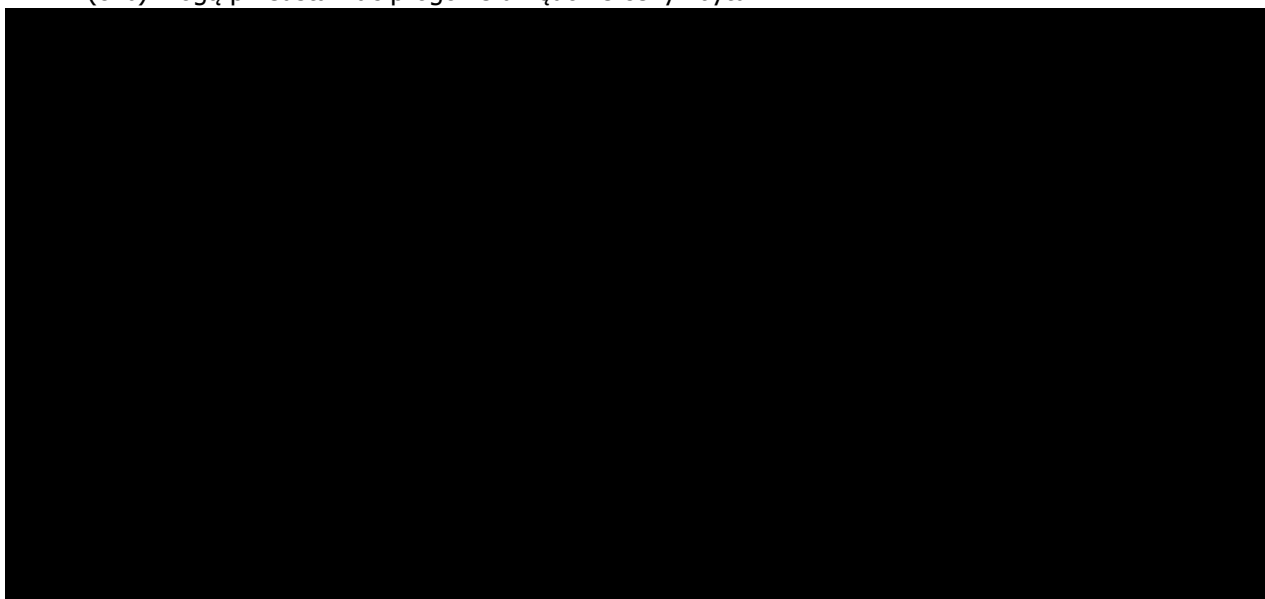
Na tej podstawie uznano, że nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30] (nie przedstawiono oszacowań, o których mowa w § 5 ust 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3]).



Wyniki analizy podstawowej przedstawiono pod postacią:

- zestawienia kosztów-konsekwencji (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 1 rozporządzenia [3]),
- różnicy w kosztach i efektach pomiędzy porównywanymi interwencjami,
- inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 2 Rozporządzenia [3]) oraz
- cen zbytu netto ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

Przy estymacji progowych cen przedstawiono progowe ceny zbytu netto, które po uwzględnieniu stawki VAT (8%) mogą przedstawiać progowe urzędowe ceny zbytu.



W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie ww. punkty końcowe analizy (w ramach części zasadniczej raportu przedstawiono wnioskowanie z przeprowadzonej analizy wrażliwości oraz diagramy tornado – wszystkie ww. punkty końcowe zostały przedstawione w modelu dołączonym do niniejszego opracowania, w arkuszach „SA\_CUA”, „SA\_CUA\_plot” i „PSA” modelu analizy ekonomicznej oraz w Aneksie).

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 symulacji) przedstawiono z uwzględnieniem:

- estymacji punktowej punktu końcowego analizy (średnia i mediana) i estymacji przedziałowej (95% obustronny przedział ufności i przedział kwartylowy, ang. *Interquartile Range*, IQR),
- prawdopodobieństwa zdarzenia, że wnioskowana technologia jest opłacalna względem komparatora.

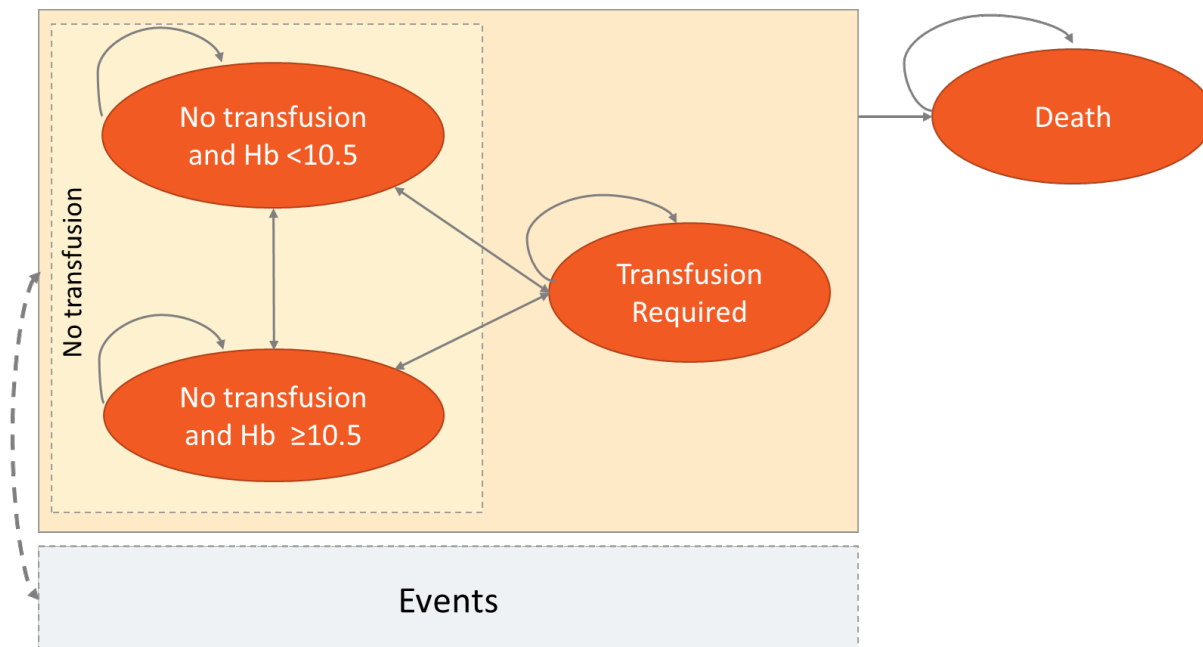
Przy estymacji przedziałowej zastosowano podejście nieparametryczne polegające na ocenie percentyli zbioru wyników symulacji.

### 3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH

Uwzględniono opracowany *de novo* model Markowa ze stanami klinicznymi zdefiniowanymi na podstawie poziomu hemoglobiny we krwi oraz statusu przetoczeń krwi. Przy zdefiniowaniu poszczególnych stanów klinicznych związanych z naturalnym przebiegiem PNH po wprowadzeniu leczenia inhibitorami C3 jako standardu wybrano kombinację poziomu hemoglobiny i wymagań dotyczących przetoczeń krwi.

Model składa się ze stanu absorbującego „Zgon” oraz 3 stanów zdrowia związanych z przetoczeniami krwi i niedokrwistością:

- stan „Brak przetoczeń i poziom hemoglobiny <10,5”: brak przetoczeń w ciągu ostatnich 4 tygodni i poziom hemoglobiny <10,5 g/dl w momencie oceny;
- stan „Brak przetoczeń i poziom hemoglobiny ≥10,5”: brak przetoczeń w ciągu ostatnich 4 tygodni i poziom hemoglobiny ≥10,5 g/dl w momencie oceny;
- stan „Wymagane transfuzje”: przetoczenie wymagane w ciągu ostatnich 4 tygodni.



Rysunek 1. Struktura modelu Markowa. Hb – hemoglobina.

Hemoliza przełomowa i przeładowanie żelazem były modelowane na podstawie opinii klinicystów uczestniczących przy przygotowaniu modelu oryginalnego [58], [62] z wykorzystaniem danych z badania PEGASUS. Koszty zdarzeń niepożądanych były modelowane na podstawie danych z badania PEGASUS. Przyjęto, że obniżona jakość życia związana z zdarzeniami niepożądanymi została już uwzględniana w ramach wag użyteczności stanów klinicznych uzyskanych z badania PEGASUS (por. rozdział 3.5.6.). Z tego powodu nie uwzględniono dodatkowej utraty użyteczności związanej ze zdarzeniami niepożądanymi.

W każdym cyklu określano koszty i QALY na podstawie dystrybucji pacjentów w stanach klinicznych model. Dane te następnie zostały skumulowane w horyzoncie czasowym modelu w celu obliczenia wyników końcowych modelowania.

Uwzględniono cykl o długości 4 tygodni z korektą połowy cyklu metodą tablic trwania życia przeprowadzoną dla wszystkich punktów końcowych modelowania z wyjątkiem kosztu wnioskowanej technologii i komparatora (uwzględnienie korekty połowy cyklu do tego punktu końcowego mogłoby zaniżyć koszty całkowite ze względu na pominięcie kosztów prawdopodobnie ponoszonych na początku każdego cyklu jak ma to miejsce w przypadku wnioskowanej technologii – pacjenci prawdopodobnie będą wydawane leki na cykl terapii w domu).

W modelowaniu nie uwzględniono spontanicznych remisji, gdyż nie są dostępne informacje sugerujące, że prawdopodobieństwo występowania tych zdarzeń będzie różniło się między porównywanymi interwencjami (założenie zgodne z założeniami pozostałych modeli oceniających wnioskowaną technologię [58], [60], [61], [62]).

Wejściową charakterystykę chorych omówiono w rozdziale 2.3. niniejszego opracowania.

### **3.5.1. MACIERZE PRAWDOPODOBIENSTW PRZEJŚĆ MIĘDZY STANAMI MODELU**

Prawdopodobieństwo przejścia dla pacjentów otrzymujących pegcetakoplan i ekulizumab oszacowano na podstawie analizy indywidualnych danych pacjentów z badania PEGASUS w ramach podejścia [58], [62]:

- klasyfikacji pacjentów do odpowiednich stanów klinicznych w oparciu o status przetoczeń i poziom hemoglobiny w kolejnych planowanych wizytach w okresie badania klinicznego PEGASUS;
- ocena prawdopodobieństw przejścia między stanami na podstawie wielomianowego modelu regresji logistycznej (oprogramowania SAS) przy uwzględnieniu następujących aspektów:
  - aktualnego stanu zdrowia jako wyniku regresji;

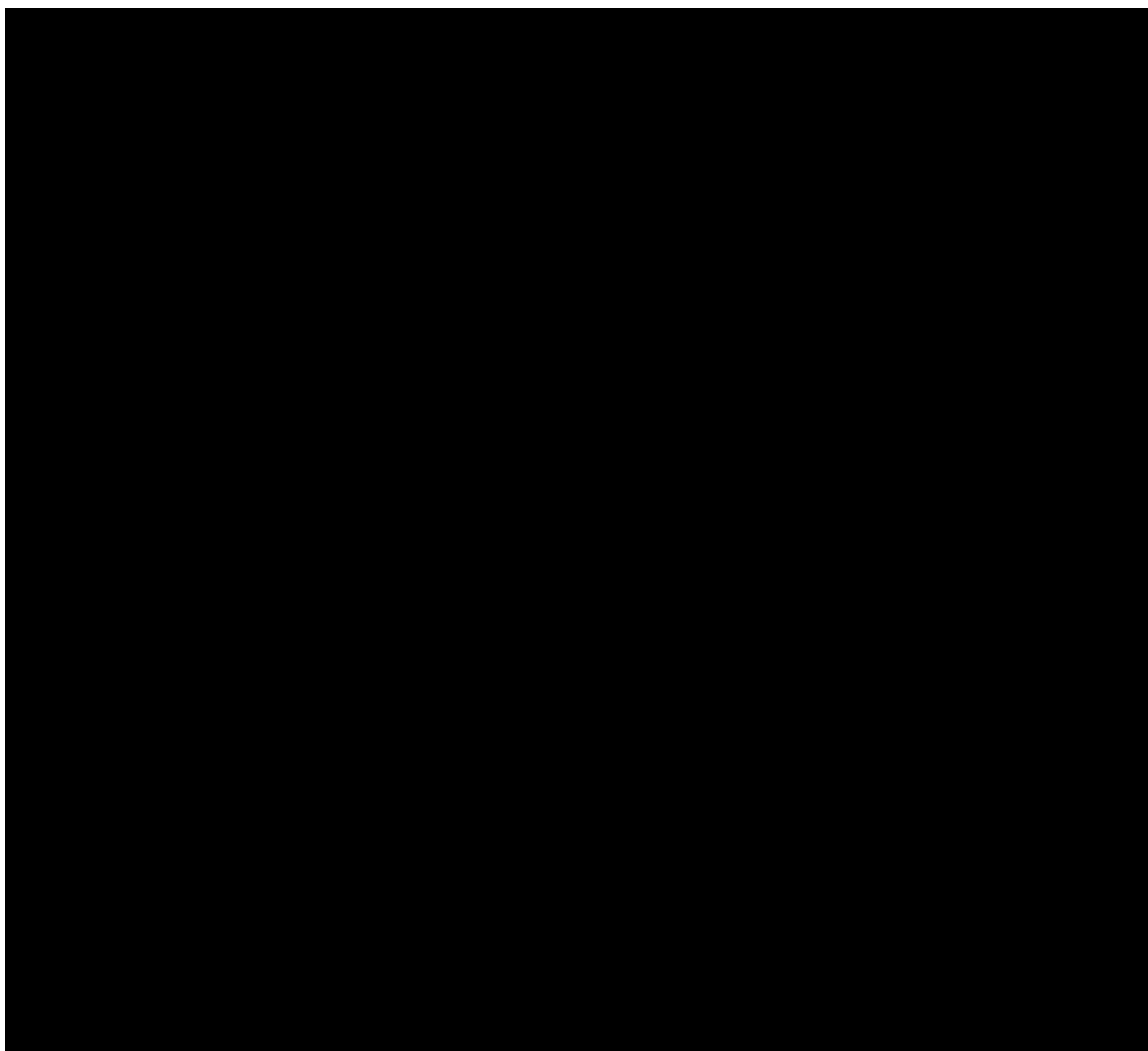
- o stanu zdrowia 4 tygodnie wcześniej, rodzaju leczenia („T<sub>x</sub>”), kategorii wizyty („Visit”) i wieku jako współzmiennych niezależnych;
- o losowej zmiennej na poziomie pacjenta i („U<sub>i</sub>”);
- o obecności interakcji pomiędzy wizytami pacjenta a otrzymywanym leczeniem.

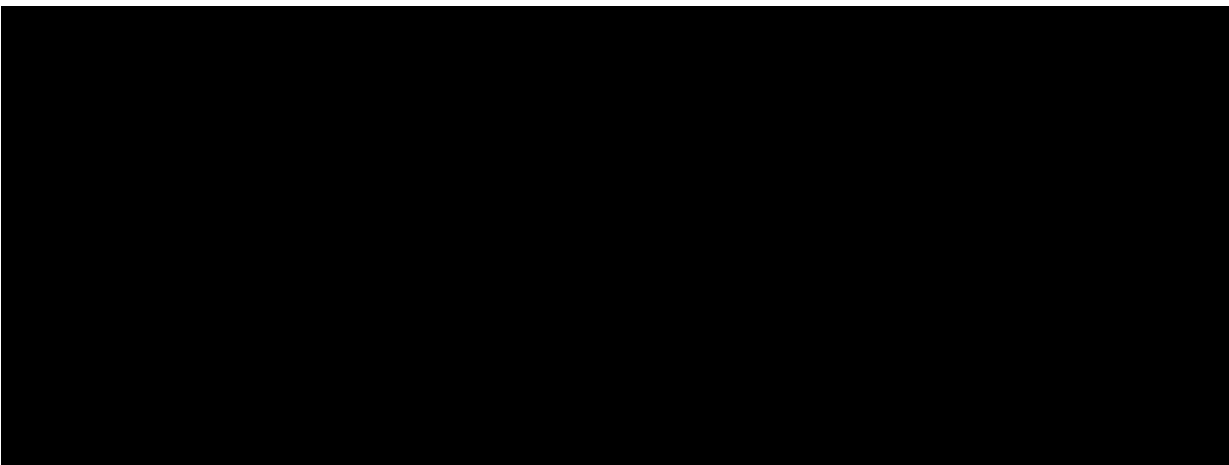
Uwzględnione ogólne równanie regresji przedstawiało się następująco:

$$Health\ state_{current} \sim Health\ state_{previous} + T_x + Visit + T_x * T_x * Visit + Age + U_i$$

Analizę przeprowadzono dla 3 okresów badania klinicznego PEGASUS: tygodnie 0- 4, tygodnie 4-16 oraz tygodni 4-48 (uwzględniającej dodatkowo okres fazy przedłużonej badania).

Uzyskane macierze prawdopodobieństw przejść między stanami przedstawiono poniżej.





Prawdopodobieństwo przejścia wskazuje, że z czasem pacjenci przyjmujący ekulizumab powracają do stanu sprzed badania z niskimi poziomami hemoglobiny i uzależnieniem od przetoczeń. Jest to zgodne z oczekiwaniami dla populacji pacjentów suboptymalnie leczonych, które potwierdzają dane z badań obserwacyjnych [79], [81], [87]. Pacjenci zakwalifikowani do badania PEGASUS byli leczeni ekulizumabem średnio przez około 4-5 lat i osiągnęli „stan stacjonarny” efektów leczenia zgodnie z opisem klinicystów. Niemniej jednak pacjenci włączeni do badania PEGASUS byli wysoko wyselekcjonowani i w praktyce klinicznej przy kontynuacji leczenia ekulizumabem otrzymywaliby przetoczenia regularnie, średnio co 2-6 tygodni [58], [62].

W przypadku pegcetakoplanu prawdopodobieństwa przejścia wskazują, że z biegiem czasu wysoki odsetek pacjentów osiągnął poziom hemoglobiny większy lub równy 10,5 g/dl.

W grupie pacjentów po przetoczeniu krwi, prawdopodobieństwa przejścia oparte na danych z PEGASUS pokazały, że pacjenci otrzymujący pegcetakoplan mają małe prawdopodobieństwo, że będą wymagać transfuzji w ciągu najbliższych 4 tygodni (pegcetakoplan: 4,84% w porównaniu z ekulizumabem: 60,13%) i znacznie większe prawdopodobieństwo przejścia do stanu z poziomem hemoglobiny  $\geq 10,5$  g/dl (pegcetakoplan: 71,23% w porównaniu z ekulizumabem: 0,09%).

Przedstawione powyżej obserwacje zostały potwierdzone przez klinicystów uczestniczących przy przygotowaniu modelu oryginalnego oraz zatwierdzone przez analityków oceniających model oryginalny [58], [62].

W analizie podstawowej uwzględniono: macierz prawdopodobieństw z okresu 0-4 tygodnia badania PEGASUS dla cyklu 1. oraz macierz prawdopodobieństw z okresu 4-48 tygodnia w kolejnych cyklach. Pominięcie odrębnej macierzy dla cyklu pierwszego oraz uwzględnienie wyłącznie danych z okresu 4-16 tygodnia badania PEGASUS testowano w analizie wrażliwości.

Otrzymana w ramach analizy podstawowej dystrybucja stanów klinicznych została przedstawiona poniżej i w arkuszu „Markov Trace\_Switch” modelu.

**Tabela 6. Wyniki ekstrapolacji danych z badania klinicznego PEGASUS.**

	„Brak przetoczeń i poziom hemoglobiny <10,5”	„Brak przetoczeń i poziom hemoglobiny ≥10,5”	„Wymagane transfuzje”	Zgon
<b>Pegcetakoplan</b>				
<b>początek</b>	61,8%	3,9%	34,2%	0,0%
<b>1 mies.</b>	36,3%	55,1%	8,7%	0,0%
<b>1 roku</b>	5,7%	93,2%	0,8%	0,4%
<b>2 latach</b>	5,6%	92,8%	0,8%	0,8%
<b>5 latach</b>	5,5%	91,4%	0,8%	2,3%
<b>10 latach</b>	5,3%	88,0%	0,8%	5,9%
<b>20 latach</b>	4,6%	75,2%	0,6%	19,6%
<b>Ekulizumab</b>				
<b>początek</b>	61,8%	3,9%	34,2%	0,0%
<b>1 mies.</b>	21,7%	0,0%	78,3%	0,0%
<b>1 roku</b>	53,6%	0,1%	45,9%	0,4%
<b>2 latach</b>	53,4%	0,1%	45,7%	0,8%
<b>5 latach</b>	52,6%	0,1%	45,0%	2,3%
<b>10 latach</b>	50,6%	0,1%	43,4%	5,9%
<b>20 latach</b>	43,2%	0,1%	37,0%	19,6%

### 3.5.2. PRZEŁOMOWA HEMOLIZA

Hemolizę przełomową określa się jako pozanacyniową lub wewnątrznacyniową. Inhibitory C5, takie jak ekulizumab, są ukierunkowane wyłącznie na wewnątrznacyniową hemolizę, a pacjenci stosujący ekulizumab nadal doświadczają pozanacyniowej hemolizy. Pozanacyniowa hemoliza powoduje spadek poziomu hemoglobiny i konieczność przetoczeń krwi. Niemniej jednak, zarówno spadek poziomu hemoglobiny jak i konieczność przetoczeń krwi zostały uwzględnione w definiowaniu stanów klinicznych modelu i z tego powodu pozanacyniowa hemoliza nie była bezpośrednio uwzględniona w modelowaniu. Jak opisano w rozdziale 2.2. niniejszej analizy, uwzględniono wewnątrznacyniową hemolizę przy ocenie ryzyka dyskontynuacji wnioskowanej technologii oraz ryzyka konieczności intensyfikacji schematu podawania wnioskowanej technologii lub podawania jednej dawki ekulizumabu w przypadku zdarzenia niewymagającego przerwania stosowania pegcetakoplanu.

### 3.5.3. PRZECIĄŻENIE ŻELAZEM

Pacjenci włączeni do badania PEGASUS nadal doświadczali pozanaczyniowej hemolizy pomimo leczenia inhibitorem C5 i przed leczeniem pegcetakoplanem wymagali średnio 6,5 transfuzji w ciągu ostatnich 12 miesięcy. Częste transfuzje u pacjentów z ciężką niedokrwistością mogą powodować rozwój przeładowania żelazem [88], [89], [110]. Większość pacjentów w tym stanie będzie wymagać poddawania przewlekłego leków chelatujących żelazo [58], [62].

W momencie włączenia do badania PEGASUS, 27,5% pacjentów otrzymywało terapię z powodu przeciążenia żelazem (głównie deferazyroks, ale również deferoksamina). Co więcej, ponieważ większość żelaza wiąże się z hemoglobina, terapia chelatująca żelazo jest w stanie usunąć tylko niewielką jego część, co oznacza, że leczenie to jest przewlekłe [94].

Jednak zdaniem klinicystów, których opinie przedstawiono w dokumentach brytyjskich agencji oceny technologii medycznych [58], [62], pacjenci stosujący pegcetakoplan nie wymagają terapii chelatacyjnej. Pacjenci leczeni pegcetakoplanem dzięki wystarczającemu poziomowi hemoglobiny, tak że klinicyści mogą usuwać żelazo poprzez usuwanie krwi (wenesekcja), co jest znacznie tańsze i uważane za bezpieczniejsze dla pacjentów.

Ponieważ płatnik publiczny w Polsce nie finansuje bezpośrednio leczenia chelatującego (por. rozdział 3.6.3.), powyższy aspekt nie wpływa na wyniki analizy podstawowej. Niemniej jednak różnice w kosztach zostały uwzględnione w analizie wrażliwości w której uwzględniono koszt leków chelatujących żelazo.

W analizie wrażliwości odsetek pacjentów stosujących leki chelatujące żelazo został określony na podstawie odsetka pacjentów stosujących te leki przed włączeniem do badania PEGASUS (27,5%). W analizie konserwatywnie przyjęto brak wzrostu tego odsetka w horyzoncie czasowym analizy pomimo wzrostu uzależnienia się pacjentów od przetoczeń krwi w grupie komparatora [58], [62].

### 3.5.4. ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Wyniki analizy klinicznej [41] świadczą, że stosowanie wnioskowanej technologii związane jest z podobnym profilem bezpieczeństwa co stosowanie ekulizumabu.

Niemniej jednak w opracowaniu uwzględniono zdarzenia niepożądane, których częstość określono na podstawie wyników badania PEGASUS. Uwzględniono poważne zdarzenia niepożądane, których skumulowane ryzyko występowania w okresie randomizacji badania PEGASUS różniło się między grupami o co najmniej 2%.

W opracowaniu uwzględniono możliwość wystąpienia zdarzeń niepożądanych w każdym momencie leczenia. Skumulowane ryzyko występowania danego zdarzenia w 16-tygodniowym okresie obserwacji badania klinicznego PEGASUS przekonwertowano na prawdopodobieństwo wystąpienia tego zdarzenia w cyklu. Uwzględnione dane przedstawiono poniżej.

**Tabela 7. Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych w cyklu.**

	Średnia	95% LCI	95% UCI
<b>Pegcetakoplan</b>			
<b>Infekcja bakteryjna</b>	0,62%	0,02%	2,28%
<b>Nieżyt żołądka i jelit</b>	0,62%	0,02%	2,28%
<b>Migotanie przedsionków</b>	0,62%	0,02%	2,28%
<b>Hipertermia</b>	0,00%	0,00%	0,00%
<b>Paraliż twarzy</b>	0,62%	0,02%	2,28%
<b>Duszność</b>	0,62%	0,02%	2,28%
<b>Ból brzucha</b>	0,00%	0,00%	0,00%
<b>Kolka żółciowa</b>	0,00%	0,00%	0,00%
<b>Uszkodzenie komórek wątroby</b>	0,00%	0,00%	0,00%
<b>Hiperbilirubinemia</b>	0,00%	0,00%	0,00%
<b>Żółtaczka</b>	0,00%	0,00%	0,00%
<b>Ekulizumab</b>			
<b>Infekcja bakteryjna</b>	0,00%	0,00%	0,00%
<b>Nieżyt żołądka i jelit</b>	0,00%	0,00%	0,00%
<b>Migotanie przedsionków</b>	0,00%	0,00%	0,00%
<b>Hipertermia</b>	0,65%	0,02%	2,40%
<b>Paraliż twarzy</b>	0,00%	0,00%	0,00%
<b>Duszność</b>	0,00%	0,00%	0,00%
<b>Ból brzucha</b>	0,65%	0,02%	2,40%
<b>Kolka żółciowa</b>	0,65%	0,02%	2,40%
<b>Uszkodzenie komórek wątroby</b>	0,65%	0,02%	2,40%
<b>Hiperbilirubinemia</b>	0,65%	0,02%	2,40%
<b>Żółtaczka</b>	0,65%	0,02%	2,40%

### 3.5.5. RYZYKO ZGONU

Przed wprowadzeniem ekulizumabu główną przyczyną zgonów wśród pacjentów z PNH była zakrzepica, która, jak dowiedziono, jest dobrze leczona za pomocą ekulizumabu. Opublikowane dane dotyczące długoterminowego przeżycia całkowitego sugerują, że pacjenci otrzymujący ekulizumab mają porównywalne przeżycie z osobami z populacji generalnej po korekcie względem wieku [95].

Pegcetakoplan zmniejsza ryzyko wystąpienia zarówno pozanaczyniowej jak i wewnątrznaczyniowej hemolizy, co oznacza, że może zmniejszyć ryzyko uszkodzenia nerek i ryzyko zgonu związane z powikłaniami przetoczenia krwi.



Jak opisano w rozdziale 2.4., w ramach niniejszego opracowania przyjęto brak dodatkowego wpływu wnioskowanej technologii na przeżycie całkowite chorych ze względu na:

- brak bezpośrednich dowodów naukowych potwierdzających ten wpływ;
- brak długookresowych (powyżej roku) badań obserwacyjnych dla wnioskowanej technologii
- niskie ryzyko wystąpienia powikłań po przetoczeniu krwi;
- niskie ryzyko wystąpienia zagrażających życiu chorób nerek [58], [62].

Prawdopodobieństwo zgonu pacjentów w modelu oszacowano na podstawie ryzyka zgonu osób z populacji generalnej Polski dopasowanego do wieku i płci [46].

Dane przedstawiono poniżej.

**Tabela 8. Ryzyko zgonu uwzględnione w modelu [46].**

Wiek, od	Wiek, do	Roczne ryzyko zgonu		
		Mężczyzna	Kobieta	Ważone
0 -	1	0,003885	0,003147	0,003433
1 -	2	0,000276	0,000195	0,000226
2 -	3	0,000189	0,000138	0,000158
3 -	4	0,000148	0,000110	0,000125
4 -	5	0,000118	0,000090	0,000101
5 -	6	0,000102	0,000078	0,000088
6 -	7	0,000093	0,000072	0,000080
7 -	8	0,000088	0,000070	0,000077
8 -	9	0,000086	0,000071	0,000077
9 -	10	0,000087	0,000075	0,000079
10 -	11	0,000090	0,000081	0,000084
11 -	12	0,000098	0,000090	0,000093
12 -	13	0,000112	0,000101	0,000106
13 -	14	0,000136	0,000116	0,000124
14 -	15	0,000174	0,000132	0,000148
15 -	16	0,000229	0,000150	0,000180
16 -	17	0,000303	0,000170	0,000222
17 -	18	0,000397	0,000192	0,000271
18 -	19	0,000504	0,000213	0,000326
19 -	20	0,000613	0,000235	0,000381
20 -	21	0,000718	0,000252	0,000432
21 -	22	0,000808	0,000263	0,000474
22 -	23	0,000881	0,000268	0,000506
23 -	24	0,000943	0,000271	0,000531
24 -	25	0,000994	0,000273	0,000553
25 -	26	0,001039	0,000277	0,000572
26 -	27	0,001085	0,000284	0,000595
27 -	28	0,001137	0,000295	0,000621
28 -	29	0,001194	0,000310	0,000652

Aspavel® (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące. Analiza ekonomiczna.



Wiek, od	Wiek, do	Roczne ryzyko zgonu		
		Mężczyzna	Kobieta	Ważone
29 -	30	0,001264	0,000328	0,000691
30 -	31	0,001346	0,000352	0,000737
31 -	32	0,001441	0,000382	0,000792
32 -	33	0,001548	0,000419	0,000857
33 -	34	0,001667	0,000463	0,000930
34 -	35	0,001795	0,000514	0,001010
35 -	36	0,001931	0,000570	0,001097
36 -	37	0,002074	0,000630	0,001190
37 -	38	0,002223	0,000690	0,001284
38 -	39	0,002384	0,000754	0,001386
39 -	40	0,002563	0,000823	0,001497
40 -	41	0,002761	0,000900	0,001621
41 -	42	0,002990	0,000987	0,001763
42 -	43	0,003255	0,001089	0,001928
43 -	44	0,003557	0,001203	0,002115
44 -	45	0,003898	0,001332	0,002326
45 -	46	0,004286	0,001478	0,002566
46 -	47	0,004722	0,001644	0,002837
47 -	48	0,005208	0,001836	0,003142
48 -	49	0,005750	0,002055	0,003487
49 -	50	0,006351	0,002303	0,003871
50 -	51	0,007004	0,002577	0,004293
51 -	52	0,007710	0,002875	0,004749
52 -	53	0,008468	0,003189	0,005235
53 -	54	0,009278	0,003523	0,005753
54 -	55	0,010150	0,003881	0,006310
55 -	56	0,011107	0,004273	0,006921
56 -	57	0,012170	0,004708	0,007599
57 -	58	0,013351	0,005201	0,008359
58 -	59	0,014658	0,005757	0,009206
59 -	60	0,016096	0,006383	0,010147
60 -	61	0,017648	0,007074	0,011172
61 -	62	0,019302	0,007826	0,012273
62 -	63	0,021067	0,008630	0,013449
63 -	64	0,022971	0,009495	0,014717
64 -	65	0,024995	0,010417	0,016066
65 -	66	0,027144	0,011419	0,017513
66 -	67	0,029413	0,012521	0,019066
67 -	68	0,031772	0,013746	0,020731
68 -	69	0,034171	0,015102	0,022491
69 -	70	0,036649	0,016615	0,024378
70 -	71	0,039249	0,018289	0,026411
71 -	72	0,042008	0,020141	0,028615
72 -	73	0,045008	0,022188	0,031031

Wiek, od	Wiek, do	Roczne ryzyko zgonu		
		Mężczyzna	Kobieta	Ważone
73 -	74	0,048327	0,024450	0,033702
74 -	75	0,052005	0,026942	0,036654
75 -	76	0,056088	0,029698	0,039924
76 -	77	0,060643	0,032770	0,043571
77 -	78	0,065707	0,036210	0,047640
78 -	79	0,071372	0,040112	0,052226
79 -	80	0,077718	0,044614	0,057441
80 -	81	0,084802	0,049868	0,063405
81 -	82	0,092688	0,056002	0,070217
82 -	83	0,101441	0,063162	0,077995
83 -	84	0,111075	0,071475	0,086820
84 -	85	0,121540	0,080917	0,096659
85 -	86	0,132804	0,091443	0,107470
86 -	87	0,144769	0,102989	0,119179
87 -	88	0,157302	0,115438	0,131660
88 -	89	0,170240	0,128630	0,144754
89 -	90	0,183561	0,142581	0,158461
90 -	91	0,197225	0,157278	0,172757
91 -	92	0,211221	0,172712	0,187634
92 -	93	0,225555	0,188878	0,203091
93 -	94	0,240251	0,205770	0,219131
94 -	95	0,255241	0,223285	0,235668
95 -	96	0,270452	0,241303	0,252598
96 -	97	0,285806	0,259687	0,269808
97 -	98	0,301224	0,278290	0,287177
98 -	99	0,316622	0,296958	0,304578
99 -	100	0,331921	0,315535	0,321885
100	+	0,347040	0,333868	0,338972

### 3.5.6. WAGI UŻYTECZNOŚCI

Przeprowadzono przegląd systematyczny w celu zidentyfikowania badań związanych z oceną wag użyteczności pacjentów z PNH (por. rozdział 12.1.). Zidentyfikowano 3 źródła danych:

- wagi użyteczności (EQ-5D) określone na podstawie danych pacjentów z badania PEGASUS i dostarczone wraz z modelem oryginalnym (dane wykorzystywane w innych modelach analizy ekonomicznej dla wnioskowanej technologii [58], [60], [61], [62]);
- dwie publikacje raportujące wyniki badania określające preferencje społeczne niektórych stanów zdrowia pacjentów z PNH (metoda DCE, ang. *discrete choice experiment*) w celu określenia redukcji użyteczności wynikającej z tych stanów [74], [75].

Użyteczności stanów zdrowia z publikacji [74], [75] nie były adekwatne do stanów zdrowia wykorzystywanych w niniejszej analizie. Mając na uwadze brak alternatywnego zestawu danych dotyczących wag użyteczności stanów klinicznych modelu, w opracowaniu uwzględniono założenia modelu oryginalnego [58], [62].

### **3.5.6.1. WAGI UŻYTECZNOŚCI STANÓW KLINICZNYCH**

W badaniu PEGASUS jakość życia pacjenta była oceniana co tydzień z uwzględnieniem kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Pomiar jakości życia były zgłaszane bezpośrednio przez pacjentów, a kwestionariusz EORTC QLQ-C30 jest często wykorzystywany do oceny jakości życia u pacjentów z PNH ze względu na towarzyszące tej chorobie częste zmęczenie i pogorszenie jakości życia.

W badaniu PEGASUS wykazano, że zarówno globalna ocena stanu zdrowia jak i wszystkie skale funkcjonalne kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 poprawiły się w grupie pegcetakoplanu w porównaniu z ekulizumabem [41]. W 16 tygodniu obserwacji pacjenci stosujący pegcetakoplan mieli istotnie wyższą globalną ocenę stanu zdrowia o średnio 15,91 (SE: 3,635) punktów niż pacjenci stosujący ekulizumab (zmiana o 10 punktów uważana jest za istotną klinicznie [111]).

Dostępne dane sugerują, że jakość życia będzie różna w modelowanych stanach klinicznych. Stan zdrowia związany z transfuzją prawdopodobnie wiąże się z największym spadkiem jakości życia [97] z powodu zmęczenia, obciążenia pacjenta i potencjalnymi powikłaniami związanymi z transfuzją. Ponadto poziom hemoglobiny <10,5 mg/dl może być związane z upośledzeniem jakości życia z wielu powodów, w tym między innymi związany z powikłaniami sercowo-naczyniowymi, upośledzeniem czynnościowym i upośledzeniem ruchowym [96].

Ponieważ w badaniu PEGASUS nie uwzględniono oceny jakości życia kwestionariuszem EQ-5D (lub inną metodą pozwalającą uzyskać wagi użyteczności) i w ramach przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano żadnych opublikowanych wag użyteczności pacjentów z PNH w stanach klinicznych związanych ze stosowaniem wnioskowanej technologii, w ramach analizy ekonomicznej dane EORTC QLQ-C30 zebrane w badaniu PEGASUS zostały zmapowane do wag użyteczności (indeksów EQ-5D-3L). Wykorzystano w tym celu opublikowany algorytm [78], który był wykorzystywany w innych analizach ekonomicznych dla pacjentów z PNH [58], [62].

Do zmapowanych wag użyteczności (indeksów EQ-5D-3L) dopasowano model tobit opisany równaniem koncepcyjnym:

$$Waga_{uzytecznosci} \sim Stan\ kliniczny_{obecny} + Wiek + Wizyta + losowy\_pacjent$$

Wybrano następujące zmienne niezależne i przetestowano kilka modeli ze zmiennymi określającymi: stan kliniczny, leczenie (pegcetakoplan vs ekulizumab), wiek, wizytę w okresie badania i identyfikator pacjenta. Testowano interakcję między stanem zdrowia a leczeniem. Zaobserwowana istotna interakcja sugerowała, że stosowanie pegcetakoplanu wiąże się ze wzrostem wagi użyteczności w porównaniu z ekulizumabem. Niemniej jednak, w analizie konserwatywnie pominięto zmienną określającą leczenie zostało usunięte z modelu regresji.

Zmienną określającą wizyty skategoryzowano do okresów: fazy wstępnej, fazy randomizacji, fazy przedłużonej oraz dalszej obserwacji. Uwzględniono kategoryzacją zmiennej, ponieważ zaobserwowano, że wagi użyteczności różnią się między wizytami i oczekuje się, że stan zdrowia będzie się różnić między wizytami. W związku z tym zmienna określająca wizytę była potencjalnym czynnikiem zakłócającym związek między stanem zdrowia a użytecznością. W modelu uwzględniono również średni wiek pacjentów włączonych do badania (48,8 lat). Wyniki modelu regresji przedstawiono poniżej.

**Tabela 9. Współczynniki regresji opisującej wagi użyteczności.**

	Średnia	SE	t	P>  t	95% CI
<b>Wyraz wolny</b>	0,8405	0,05844	14,38	<b>&lt;,0001</b>	0,724 - 0,957
<b>Stan „Brak przetoczeń i poziom hemoglobiny &lt;10,5”</b>	0,04338	0,01057	4,1	<b>&lt;,0001</b>	0,022 - 0,064
<b>Stan „Brak przetoczeń i poziom hemoglobiny ≥10,5”</b>	0,114	0,01108	10,29	<b>&lt;,0001</b>	0,092 - 0,136
<b>Faza wstępna</b>	-0,02549	0,01631	-1,56	0,122	-0,058 - 0,007
<b>Faza randomizacji</b>	-0,04863	0,01416	-3,43	<b>0,0009</b>	-0,077 - -0,02
<b>Faza Open-label</b>	-0,04394	0,01353	-3,25	<b>0,0017</b>	-0,071 - -0,017
<b>Dalsza obserwacja</b>	-0,06551	0,04053	-1,62	0,11	-0,146 - 0,015
<b>Wiek</b>	-0,00199	0,001094	-1,82	0,0723	-0,004 - 0

Określone na podstawie ww. współczynników wagi użyteczności stanów zdrowia przedstawiono poniżej.

**Tabela 10. Wagi użyteczności stanów klinicznych w punkcie początkowym analizy.**

Stan	Średnia	SE	95% LCI	95% UCI
<b>„Brak przetoczeń i poziom hemoglobiny &lt;10,5”</b>	0,738	0,08110	0,579	0,897
<b>„Brak przetoczeń i poziom hemoglobiny ≥10,5”</b>	0,809	0,08117	0,650	0,968
<b>„Wymagane transfuzje”</b>	0,695	0,08041	0,537	0,852

### **3.5.6.2. WPŁYW ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH**

W analizie przyjęto, że redukcja jakości życia związana z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych została uwzględniana w ramach wag użyteczności stanów klinicznych opisanych w poprzednim rozdziale [58], [62]. Z tego powodu bezpośrednio nie modelowano utraty użyteczności wynikającej z wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

### **3.5.6.3. WPŁYW PRZEŁADOWANIA ŻELAZEM**

Zidentyfikowano wyłącznie jedno źródło informacji oceniające wpływ przeładowania żelazem i/lub terapii chelatującej żelazo na wagę użyteczności – badanie [98], które raportowało ten wpływ na poziomie na -0,03.

Przedstawiona powyżej utrata użyteczności została przypisana pacjentom, u których w trakcie leczenia ekulizumabem wymagane jest leczenie chelatujące (27,5%; por. rozdział 3.5.3.).

Określona zmiana użyteczności na każdy cykl leczenia wyniosła: -0,00825 w przypadku ekulizumabu oraz 0 w przypadku wnioskowanej technologii, która nie wymaga leczenia chelatującego [58], [62].

### **3.5.6.4. WPŁYW PODAWANIA DOŻYLNIEGO**

Wśród inhibitorów C3 lub C5 dostępnych dla pacjentów z PNH na świecie: ekulizumab podawany jest dożylnie co 11-14 dni, rawulizumab podawany jest dożylnie co 8 tygodni, a pegcetakoplan podawany jest podskórnie 2-3 razy w tygodniu.

W badaniach [74], [75] określono zmianę użyteczności wynikającą z przejścia od stosowania ekulizumabu do rawulizumabu która w warunkach brytyjskich wyniosła 0,057. Ta waga użyteczności została wykorzystana w modelach ekonomicznych dla rawulizumabu przedkładanych agencjom brytyjskim [99], [100]. Niemniej jednak agencje te uznały tę wartość nieodpowiednią i zasugerowały uwzględnienie zmiany użyteczności na poziomie 0,025 [100].

Mając na uwadze podskórne podawanie wnioskowanej technologii, w opracowaniu uwzględniono taką samą zmianę użyteczności jak wynikającą ze stosowania rawulizumabu. Tym samym w analizie podstawowej przyjęto, że stosowanie ekulizumabu będzie miało niższą wagę użyteczności niż stosowanie pegcetakoplanu o 0,025, zgodnie z założeniami modelu oryginalnego [58], [62].

W ramach analizy wrażliwości testowano wartość tej zmiennej w zakresie  $\pm 100\%$  wartości analizy podstawowej.

Na uwagę zasługuje, że zidentyfikowano badanie potwierdzające, że pacjenci preferują podawanie podskórne leku niż podawanie dożylnie [101], co potwierdza przedstawione powyżej założenia niniejszej analizy.

### 3.5.6.5. WPŁYW WIEKU

Mając na uwadze stosunkowo krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu PEGASUS oraz stosunkowo niską liczebność populacji tego badania, które nie pozwoliły wiarygodnie oszacować wpływu wieku chorych na wagę użyteczności, w ramach niniejszej analizy wpływ wieku oceniono na podstawie zależnych od grupy wieku wag użyteczności osób z populacji generalnej Polski [47].

**Tabela 11. Zależne od wieku wagi użyteczności osób z populacji polskiej [47].**

Grupa wieku	Mężczyźni	Kobiety
18-24	0,975	0,960
25-34	0,966	0,958
35-44	0,946	0,942
45-54	0,916	0,891
55-64	0,852	0,870
65-74	0,831	0,802
75+	0,767	0,712

### 3.5.7. IMPLEMENTACJA DYSKONTOWANIA

W modelu analizy użyteczności-kosztów uwzględniono dyskontowanie przyszłych wyników zdrowotnych i kosztów do pierwszego cyklu.

Na uwagę zasługuje fakt, że estymację niektórych kategorii kosztu ponoszonego wśród pacjentów z analizowanej populacji przeprowadzono na podstawie wyników modelowania: średniego, zdyskontowanego (przy uwzględnieniu stopy dyskontowej dla kosztów; por. rozdział 3.7.) zużycia jednostek zasobów medycznych (np. liczby dawek dobowych analizowanej substancji czynnej) i ich kosztu jednostkowego z wybranej perspektywy ekonomicznej.

Mając na uwadze przemienność operacji mnożenia i dzielenia, iloczyn: zdyskontowanej liczby jednostek świadczenia oraz kosztu jednostkowego jest równoznaczny ze zdyskontowanym kosztem danego świadczenia, wg zasady:

$$\frac{A \cdot B \cdot C}{D} = \frac{A}{D} \cdot B \cdot C$$

Analogicznie postępowano z wynikami zdrowotnymi.

### **3.5.8. PODSUMOWANIE MODELOWANIA**

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model został opracowany w 64-bitowej wersji Excel® dla Microsoft 365 (Microsoft Corporation, Redmond, WA; model dołączono do raportu; model zawiera elementy stworzone w *Visual Basic for Applications*; VBA).

Model zawiera nowe funkcje tablic dynamicznych. Może nie działać poprawnie w programie Excel w wersji 15 i wcześniejszych (zalecana jest aktualna wersja programu Excel dla kompilacji Microsoft 365).

Wartości kluczowych parametrów modelowania dotyczących m.in. efektywności ocenianych technologii medycznych, epidemiologii, a także przeprowadzania i kosztów opieki nad pacjentami z analizowanej populacji określono w oparciu o opublikowane dane, informacje od ekspertów klinicznych z Polski (por. rozdział 12.4.) oraz dane pochodzące z badań klinicznych sponsorowanych przez Wnioskodawcę (dane dostępne autorom modelu oryginalnego). Przyjęte w ramach analizy wartości wszystkich parametrów zostały zestawione z dostępnymi danymi odnalezionymi w wyniku przeglądu medycznych baz danych. Wykorzystano i przedstawiono tylko te informacje, które w zadowalający sposób odzwierciedlały warunki postępowania w Polsce, odpowiadały charakterystyce pacjentek włączonych do niniejszego badania oraz mieściły się w normach europejskich.

Szczegółowe informacje na temat źródeł informacji uwzględnionych w ramach analizy przedstawiono w rozdziałach: 2.2., 3.6. – 3.9. niniejszego opracowania.

### **3.6. OCENA KOSZTÓW**

Celem analizy było porównanie kosztów leczenia pacjentów z analizowanej populacji w warunkach polskich.

Przedmiotem opracowania jest porównanie kosztów stosowania produktu leczniczego Aspaveli® (pegcetakoplan) oraz kontynuacji leczenia ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące.

Określono koszty z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych) i świadczeniobiorcy (por. rozdział 3.2.).

W ramach analizy kosztów brano pod uwagę przede wszystkim te dane kosztowe, które były istotne ze wskazanej perspektywy oraz które można zaliczyć do tzw. mierzalnych kosztów różniących, tj. kategorie kosztowe, w przypadku których wysokość ponoszonych nakładów finansowych zależała od wyboru



określonej opcji terapeutycznej (w pierwszej kolejności brano pod uwagę mierzalne koszty, których źródło bezpośrednio wpływało na wysokość kosztu inkrementalnego).

Zidentyfikowano koszty różniące, należące do kosztów bezpośrednich medycznych istotnych z perspektywy płatnika publicznego.

Uwzględniono wszystkie kategorie kosztów związane z leczeniem pacjentów z analizowanej populacji, zidentyfikowane na podstawie: efektów klinicznych raportowanych w badaniach klinicznych, przeprowadzanego modelowania oraz przeglądu dostępnej literatury dotyczącej analizowanego problemu decyzyjnego – wykorzystano założenia modelu oryginalnego [58], [62].

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i z pominięciem proponowanego RSS dla wnioskowanej technologii. [REDACTED]

W obydwu wariantach koszt komparatora określono na poziomie średniego kosztu ekulizumabu wg danych NFZ przekazanych przez AOTMiT (53,8633 PLN za 1 mg).

Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ i ich załącznikach [63]-[73] (lipiec 2022).

W opracowaniu uwzględniono koszt farmakoterapii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm.) [30].

W opracowaniu uwzględniono następujący algorytm oceny kosztów: identyfikacja częstotliwości rozliczania poszczególnych świadczeń medycznych lub innych zasobów → identyfikacja kosztu jednostkowego z wybranej perspektywy ekonomicznej → ocena sumarycznego kosztu stanowiącego bezpośrednie dane wejściowe modelowania.

Ww. dane następnie posłużyły do określenia średnich, całkowitych kosztów opieki z wykorzystaniem modelu decyzyjnego opisanego w rozdziale 3.5. (punkty końcowe niniejszej analizy ekonomicznej przedstawione w rozdziale 4.).

Szczegóły dotyczące kalkulacji wszystkich kategorii kosztowych uwzględnionych w opracowaniu jak i szczegóły dotyczące zużycia zasobów medycznych, których koszt został uwzględniony przy ocenie

wysokości kategorii kosztów omówionych w niniejszym rozdziale, przedstawiono w modelu dołączonego do niniejszego opracowania (arkusze „Drug Costs”, „Efficacy”, „Other Costs” i „Country-Specific Data”).

### 3.6.1. ZASOBY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie codziennej praktyki lekarza prowadzącego terapię pacjentów z PNH w Polsce.

Zasoby uwzględnione w analizie związane są przede wszystkim z kosztami z perspektywy płatnika publicznego; uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne.

Dane kosztowe zebrano we lipcu 2022 roku i są one aktualne na dzień złożenia przez Wnioskodawcę wniosku refundacyjnego.

Wycenę świadczeń uwzględnionych w niniejszym opracowaniu zestawiono w tabeli poniżej oraz w arkuszu „Country-Specific Data” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

**Tabela 12. Wycena świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.**

nr JGP	kod	Nazwa	Wycena	Źródło
	5.52.01.0001565	Pobyt do wykonania upustu krwi w przebiegu chorób krwi i narządów krwiotwórczych	220,00 PLN	[68]
	5.08.07.0000001	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72 PLN	[71]
	5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu		
	5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16 PLN	[71]
	5.08.07.0000023	kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności	338,00 PLN	[71]
	5.08.08.0000106	Diagnostyka w programie leczenia nocnej napadowej hemoglobinurii	4 083,00 PLN	[72]
	5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00 PLN	[65]
	5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75,00 PLN	[65]
	5.53.01.0005019	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 19 pkt	850,68 PLN	[73]
	5.53.01.0005020	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 20 pkt	913,95 PLN	[73]
	5.53.01.0005021	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 21 pkt	978,31 PLN	[73]
	5.53.01.0005022	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 22 pkt	1 044,28 PLN	[73]
	5.53.01.0005023	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 23 pkt	1 112,43 PLN	[73]
	5.53.01.0005024	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 24 pkt	1 182,19 PLN	[73]

nr JGP	kod	Nazwa	Wycena	Źródło
	5.53.01.0005025	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 25 pkt	1 254,12 PLN	[73]
	5.53.01.0005026	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 26 pkt	1 328,20 PLN	[73]
	5.53.01.0005027	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 27 pkt	1 405,00 PLN	[73]
	5.53.01.0005028	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 28 pkt	1 483,96 PLN	[73]
	5.53.01.0005029	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 29 pkt	1 566,16 PLN	[73]
	5.53.01.0005030	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 30 pkt	1 651,60 PLN	[73]
	5.53.01.0005031	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 31 pkt	1 739,75 PLN	[73]
	5.53.01.0005032	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 32 pkt	1 831,69 PLN	[73]
	5.53.01.0005033	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 33 pkt	1 927,41 PLN	[73]
	5.53.01.0005034	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 34 pkt	2 026,92 PLN	[73]
	5.53.01.0005035	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 35 pkt	2 130,75 PLN	[73]
	5.53.01.0005036	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 36 pkt	2 239,45 PLN	[73]
	5.53.01.0005037	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 37 pkt	2 352,48 PLN	[73]
	5.53.01.0005038	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 38 pkt	2 470,37 PLN	[73]
	5.53.01.0005039	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 39 pkt	2 593,68 PLN	[73]
	5.53.01.0005040	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 40 pkt	2 722,39 PLN	[73]
	5.53.01.0005041	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 41 pkt	2 856,51 PLN	[73]
	5.53.01.0005042	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 42 pkt	2 997,65 PLN	[73]
	5.53.01.0005043	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 43 pkt	3 144,75 PLN	[73]
	5.53.01.0005044	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 44 pkt	3 298,34 PLN	[73]
	5.53.01.0005045	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 45 pkt	3 458,96 PLN	[73]
	5.53.01.0005046	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 46 pkt	3 627,15 PLN	[73]
	5.53.01.0005047	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 47 pkt	3 803,45 PLN	[73]
	5.53.01.0005048	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 48 pkt	3 987,32 PLN	[73]
	5.53.01.0005049	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 49 pkt	4 179,30 PLN	[73]
	5.53.01.0005050	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 50 pkt	4 380,48 PLN	[73]
	5.53.01.0005051	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 51 pkt	4 380,48 PLN	[73]

Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące. Analiza ekonomiczna.



nr JGP	kod	Nazwa	Wycena	Źródło
	5.53.01.0005052	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 52 pkt	4 380,48 PLN	[73]
	5.53.01.0005053	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 53 pkt	4 380,48 PLN	[73]
	5.53.01.0005054	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 54 pkt	4 380,48 PLN	[73]
	5.53.01.0005055	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 55 pkt	4 380,48 PLN	[73]
	5.53.01.0005056	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 56 pkt	4 380,48 PLN	[73]
	5.53.01.0005057	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 57 pkt	4 380,48 PLN	[73]
	5.53.01.0005058	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 58 pkt	4 380,48 PLN	[73]
	5.53.01.0005059	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 59 pkt	4 380,48 PLN	[73]
	5.53.01.0005060	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 60 pkt	4 380,48 PLN	[73]
	5.53.01.0005061	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 61 pkt	4 380,48 PLN	[73]
	5.53.01.0005062	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 62 pkt	4 380,48 PLN	[73]
	5.53.01.0005063	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 63 pkt	4 380,48 PLN	[73]
	5.53.01.0005064	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 64 pkt	4 380,48 PLN	[73]
	5.53.01.0005065	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 65 pkt	4 380,48 PLN	[73]
	5.53.01.0005066	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 66 pkt	4 380,48 PLN	[73]
	5.53.01.0005067	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 67 pkt	4 380,48 PLN	[73]
	5.53.01.0005068	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 68 pkt	4 380,48 PLN	[73]
	5.53.01.0005069	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 69 pkt	4 380,48 PLN	[73]
	5.53.01.0005070	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 70 pkt	4 380,48 PLN	[73]
	5.53.01.0005071	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 71 pkt	4 380,48 PLN	[73]
	5.53.01.0005072	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 72 pkt	4 380,48 PLN	[73]
	5.53.01.0005073	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 73 pkt	4 380,48 PLN	[73]
	5.53.01.0005074	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 74 pkt	4 380,48 PLN	[73]
	5.53.01.0005075	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 75 pkt	4 380,48 PLN	[73]
	5.53.01.0005076	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 76 pkt	4 380,48 PLN	[73]
	5.53.01.0005077	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 77 pkt	4 380,48 PLN	[73]

nr JGP	kod	Nazwa	Wycena	Źródło
	5.53.01.0006016	Leczenie w OAiIT dla dzieci - ocena według skali TISS-28 dla dzieci - 16 pkt	749,01 PLN	[73]
	5.53.01.0006017	Leczenie w OAiIT dla dzieci - ocena według skali TISS-28 dla dzieci - 17 pkt	815,53 PLN	[73]
	5.53.01.0006018	Leczenie w OAiIT dla dzieci - ocena według skali TISS-28 dla dzieci - 18 pkt	883,67 PLN	[73]
	5.53.01.0006019	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 19 pkt	952,89 PLN	[73]
	5.53.01.0006020	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 20 pkt	1 023,19 PLN	[73]
	5.53.01.0006021	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 21 pkt	1 095,66 PLN	[73]
	5.53.01.0006022	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 22 pkt	1 169,75 PLN	[73]
	5.53.01.0006023	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 23 pkt	1 246,00 PLN	[73]
	5.53.01.0006024	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 24 pkt	1 323,88 PLN	[73]
	5.53.01.0006025	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 25 pkt	1 404,46 PLN	[73]
	5.53.01.0006026	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 26 pkt	1 487,74 PLN	[73]
	5.53.01.0006027	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 27 pkt	1 573,19 PLN	[73]
	5.53.01.0006028	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 28 pkt	1 662,42 PLN	[73]
	5.53.01.0006029	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 29 pkt	1 754,36 PLN	[73]
	5.53.01.0006030	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 30 pkt	1 849,54 PLN	[73]
	5.53.01.0006031	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 31 pkt	1 948,50 PLN	[73]
	5.53.01.0006032	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 32 pkt	2 051,80 PLN	[73]
	5.53.01.0006033	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 33 pkt	2 158,87 PLN	[73]
	5.53.01.0006034	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 34 pkt	2 270,28 PLN	[73]
	5.53.01.0006035	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 35 pkt	2 386,55 PLN	[73]

Aspavel® (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące. Analiza ekonomiczna.



nr JGP	kod	Nazwa	Wycena	Źródło
	5.53.01.0006036	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 36 pkt	2 507,69 PLN	[73]
	5.53.01.0006037	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 37 pkt	2 634,24 PLN	[73]
	5.53.01.0006038	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 38 pkt	2 766,73 PLN	[73]
	5.53.01.0006039	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 39 pkt	2 904,64 PLN	[73]
	5.53.01.0006040	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 40 pkt	3 049,03 PLN	[73]
	5.53.01.0006041	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 41 pkt	3 199,37 PLN	[73]
	5.53.01.0006042	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 42 pkt	3 357,29 PLN	[73]
	5.53.01.0006043	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 43 pkt	3 521,69 PLN	[73]
	5.53.01.0006044	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 44 pkt	3 694,20 PLN	[73]
	5.53.01.0006045	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 45 pkt	3 874,29 PLN	[73]
	5.53.01.0006046	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 46 pkt	4 062,49 PLN	[73]
	5.53.01.0006047	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 47 pkt	4 259,88 PLN	[73]
	5.53.01.0006048	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 48 pkt	4 465,39 PLN	[73]
	5.53.01.0006049	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 49 pkt	4 681,16 PLN	[73]
	5.53.01.0006050	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 50 pkt	4 906,14 PLN	[73]
	5.53.01.0006051	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 51 pkt	4 906,14 PLN	[73]
	5.53.01.0006052	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 52 pkt	4 906,14 PLN	[73]
	5.53.01.0006053	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 53 pkt	4 906,14 PLN	[73]
	5.53.01.0006054	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 54 pkt	4 906,14 PLN	[73]

nr JGP	kod	Nazwa	Wycena	Źródło
	5.53.01.0006055	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 55 pkt	4 906,14 PLN	[73]
	5.53.01.0006056	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 56 pkt	4 906,14 PLN	[73]
	5.53.01.0006057	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 57 pkt	4 906,14 PLN	[73]
	5.53.01.0006058	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 58 pkt	4 906,14 PLN	[73]
	5.53.01.0006059	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 59 pkt	4 906,14 PLN	[73]
	5.53.01.0006060	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 60 pkt	4 906,14 PLN	[73]
	5.53.01.0006061	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 61 pkt	4 906,14 PLN	[73]
	5.53.01.0006062	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 62 pkt	4 906,14 PLN	[73]
	5.53.01.0006063	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 63 pkt	4 906,14 PLN	[73]
	5.53.01.0006064	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 64 pkt	4 906,14 PLN	[73]
	5.53.01.0006065	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 65 pkt	4 906,14 PLN	[73]
	5.53.01.0006066	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 66 pkt	4 906,14 PLN	[73]
	5.53.01.0006067	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 67 pkt	4 906,14 PLN	[73]
	5.53.01.0006068	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 68 pkt	4 906,14 PLN	[73]
	5.53.01.0006069	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 69 pkt	4 906,14 PLN	[73]
	5.53.01.0006070	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 70 pkt	4 906,14 PLN	[73]
	5.53.01.0006071	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 71 pkt	4 906,14 PLN	[73]
	5.53.01.0006072	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 72 pkt	4 906,14 PLN	[73]
	5.53.01.0006073	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 73 pkt	4 906,14 PLN	[73]

Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące. Analiza ekonomiczna.



nr JGP	kod	Nazwa	Wycena	Źródło
	5.53.01.0006074	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 74 pkt	4 906,14 PLN	[73]
	5.53.01.0006075	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 75 pkt	4 906,14 PLN	[73]
	5.53.01.0006076	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 76 pkt	4 906,14 PLN	[73]
	5.53.01.0006077	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 77 pkt	4 906,14 PLN	[73]
<b>S06</b>	5.51.01.0016006	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	2 988,00 PLN	[66]
	5.53.01.0001478	Intensywna hemodializa	324,00 PLN	[67]
	5.53.01.0001515	Przetoczenie ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek płytkowych z aferezy.	1 000,00 PLN	[67]
	5.53.01.0001513	Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z aferezy.	263,00 PLN	[67]
	5.52.01.0001464	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	270,00 PLN	[68]
<b>S60</b>	5.51.01.0016060	Choroby zakaźne niewirusowe	2 362,00 PLN	[66]
<b>E62</b>	5.51.01.0005062	Zaburzenia rytmu serca > 17 r.ż. < 70 r.ż. bez pw	1 539,00 PLN	[66]
<b>A56</b>	5.51.01.0001056	Choroby nerwów czaszkowych	1 949,00 PLN	[66]
<b>D37F</b>	5.51.01.0004062	Inne choroby układu oddechowego < 66 r.ż.	2 126,00 PLN	[66]
<b>F46</b>	5.51.01.0006046	Choroby jamy brzusznej	1 830,00 PLN	[66]
<b>G26F</b>	5.51.01.0007046	Choroby dróg żółciowych < 66 r.ż.	1 771,00 PLN	[66]
<b>G16</b>	5.51.01.0007016	Ostre choroby wątroby	3 425,00 PLN	[66]
<b>G18</b>	5.51.01.0007018	Przewlekłe choroby wątroby bez pw	2 479,00 PLN	[66]

W opracowaniu uwzględniono sugerowane ceny wnioskowanej technologii oraz koszty jednostkowe leków przedstawione poniżej.

**Tabela 13. Uwzględnione koszty jednostkowe leków. W PLN.**

	Jednostka	Płatnik publiczny	Źródło
<b>Ekulizumab (Soliris®)</b>	Opakowanie 300 mg	16 158,99 PLN (cena zbytu netto równa 14 249,55 PLN) (53,8633 PLN za 1 mg)	Dane NFZ, AOTMiT
<b>Deferoksamina (Desferal)</b>	Opakowanie 10 fiolek po 500 mg	0 PLN w analizie podstawowej średnia cena z 272,11 PLN [38] i 210,18 PLN [39] w analizie wrażliwości	Założenie [38], [39]



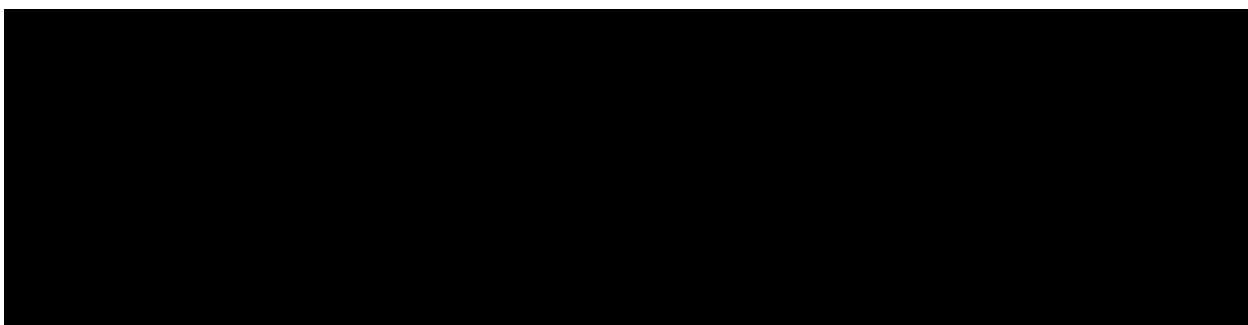
W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

### 3.6.2. KATEGORIE KOSZTU ZWIĄZANE ZE STOSOWANIEM PORÓWNYWANYCH LEKÓW

#### 3.6.2.1. KOSZT WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII

Zgodnie z sugerowanym sposobem refundacji, w ramach niniejszej analizy uwzględniono finansowanie produktu leczniczego Aspaveli® w ramach części B Wykazu. W analizie uwzględniono refundację wnioskowanej technologii w ramach nowej grupy limitowej (por. rozdział 2.1).

Przyjęto, że wszystkie prezentacje leku pegcetakoplenu (1 fiolka i 8 fiolek) będą miały limit finansowania na poziomie własnych cen hurtowych brutto (ze względu na liniową zależność cen prezentacji i zawartości substancji czynnej; por. rozdział 2.1.).



Przy uwzględnieniu aspektów wyceny leków refundowanych opisanych w Ustawie o refundacji [30], na podstawie sugerowanej przez Wnioskodawcę ceny zbytu netto, określono urzędowe ceny produktu leczniczego i limit finansowania (por. tabela poniżej).

**Tabela 14. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Aspaveli®.**

	Wariant bez RSS	Wariant z RSS
	Ceny za fiolkę 20 ml	Ceny za fiolkę 20 ml
<b>Grupa limitowa</b>	nowa grupa (por. rozdział 2.1.)	
<b>Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy</b>	Bezpłatne (0%)	

\* bez VAT i marży hurtowej

### **3.6.2.2. KOSZT KOMPARATORA**

Koszt ekulizumabu określono na poziomie średniego kosztu refundacji za opakowanie tego leku (300 mg) wg najnowszych danych NFZ przekazanych przez AOTMiT. Koszt wyniósł 16 158,99 PLN (cena zbytu netto równa 14 249,55 PLN; 53,8633 PLN za 1 mg), czyli był niższy o około 16,2% od oficjalnego limitu finansowania (19 279,13 PLN) [37].

### **3.6.2.3. KOSZT PODAWANIA I MONITOROWANIA LECZENIA**

Mając na uwadze podskórną drogę podania wnioskowanej technologii oraz możliwość samodzielnego podawania tego leku przez chorego, koszt podawania/wydawania leku Aspaveli® w ramach proponowanego programu określono z uwzględnieniem:

- jednodniowej hospitalizacji w obrębie programie („hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu”; 5.08.07.0000001; 486,72 PLN [71]) w przypadku pierwszego podania leku
- porady ambulatoryjnej w ramach świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (5.08.07.0000004; 108,16 PLN [71]) przy drugim podaniu oraz
- porady ambulatoryjnej („przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”, 5.08.07.0000004; 108,16 PLN [71]) związanej z wydaniem pacjentowi leku co 28 dni na późniejszych etapach leczenia

Przy pierwszym podaniu wnioskowanej technologii uwzględniono również koszt kwalifikacji pacjenta do leczenia na poziomie kosztu świadczenia 5.08.07.0000023 „kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności” (338,00 PLN [71]).

Koszt podawania ekulizumabu określono na podstawie danych NFZ [114] wskazujących odsetek rozliczenia podania ekulizumabu zgodnie z analizą przedstawioną w OT.4231.45.2022 (80,1% hospitalizacja jednodniowa; 15,92% porada ambulatoryjna; u pozostałych – inne produkty rozliczeniowe). W gronie wybranych produktów rozliczeniowych 83,4% stanowiła hospitalizacja jednodniowa (5.08.07.0000001 „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu”; 486,72 PLN [71]) oraz 16,6% - porada ambulatoryjna (5.08.07.0000004 „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”, 108,16 PLN [71]). Wypadkowy koszt podawania ekulizumabu ustalono na poziomie 423,96 PLN.

Mając na uwadze podobny zakres świadczeń diagnostycznych w proponowanym programie lekowym dla wnioskowanej technologii oraz programie dla ekulizumabu stosowanego wśród pacjentów z PNH, roczny ryczałt za diagnostykę w proponowanym programie lekowym wyznaczono na poziomie 4 083

---

PLN, tj. wyceny świadczenia 5.08.08.0000106, „Diagnostyka w programie leczenia nocnej napadowej hemoglobinurii” [72].

Łączne koszty podawania/wydawania leków oraz monitorowania leczenia wyniosły:

[REDACTED]

- ekulizumab: 1 304,56 PLN/cykl.

### 3.6.3. KOSZT LECZENIA KOMPLIKACJI I ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH

Jak opisano w rozdziale 3.5.3., w ramach analizy podstawowej pominięto koszt leków chelatujących żelazo wymaganych przy stosowaniu ekulizumabu. Leki te nie są bezpośrednio finansowane ze środków publicznych. Niemniej jednak w analizie wrażliwości uwzględniono koszt leczenia deferoksaminy (Desferal) ustalono na poziomie średnich cen w Polsce raportowanych przez portale Medycyna Praktyczna (272,11 PLN za opakowanie 10 fiolek po 500 mg) [38] i PHARMINDEX (210,18 PLN za opakowanie 10 fiolek po 500 mg) [39]. W ramach wariantu analizy wrażliwości uwzględniono średnią z ww. cen wynoszącą 241,15 PLN. Przyjęto podawanie deferoksaminy w dawce 35 mg na kg masy ciała na dobę (koszt terapii na poziomie 3 556,65 PLN na cykl).

W przypadku wnioskowanej technologii koszt przeładowania żelazem określono na poziomie kosztu świadczenia 5.52.01.0001565 „Pobyt do wykonania upustu krwi w przebiegu chorób krwi i narządów krwiotwórczych” (220 PLN [68]).

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych określono przy założeniu, że każde uwzględnione w opracowaniu zdarzenie niepożądane będzie wymagało hospitalizacji w ramach osobnych świadczeń, niezwiązanych z realizacją programu lekowego (identyfikacji dokonano na podstawie grupera JGP, przy uwzględnieniu danego zdarzenia jako głównego powodu hospitalizacji). W przypadku braku możliwości rozliczenia osobnej hospitalizacji z danym rozpoznaniem uwzględniono koszt jednodniowej hospitalizacji w obrębie programu lekowego.

Uwzględnione koszty leczenia zdarzeń niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 15. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.**

	Koszt, płatnik publiczny, PLN	Kod ICD-10 dla którego sprawdzano możliwość JGP	Źródło
<b>Infekcja bakteryjna</b>	2 362,00	A49.9	JGP S60 [66]
<b>Nieżyt żołądka i jelit</b>	2 988,00	A09	JGP S06 [66]
<b>Migotanie przedsionków</b>	1 539,00	I48	JGP E62 [66]
<b>Hipertermia</b>	486,72	T68	Jednodniowa hospitalizacja [71]
<b>Paraliż twarzy</b>	1 949,00	G51	JGP A56 [66]
<b>Duszność</b>	2 126,00	R06	JGP D37F [66]
<b>Ból brzucha</b>	1 830,00	R10	JGP F46 [66]
<b>Kolka żółciowa</b>	1 771,00	K80.5	JGP G26F [66]
<b>Uszkodzenie komórek wątroby</b>	3 425,00	S36.1	JGP G16 [66]
<b>Hiperbilirubinemia</b>	2 479,00	E80.6	JGP G18 [66]
<b>Żółtaczka</b>	486,72	R17	Jednodniowa hospitalizacja [71]

W analizie wrażliwości testowano wartość kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych w zakresie  $\pm 100\%$ .

#### **3.6.4. KOSZT PRZETOCZEŃ**

Koszt przetoczenia krwi ustalono na podstawie założeń analiz dla ekulizumabu przedkładanych AOTMiT [56], tj.

- 22% jednostek rozliczanych w ramach świadczenia 5.53.01.0001515 „Przetoczenie ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek płytkowych z aferezy” (1 000,00 PLN [67]),
- 78% jednostek rozliczanych w ramach świadczenia 5.53.01.0001513 „Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z aferezy” (263,00 PLN [67]);
- Pobytu pacjenta w ośrodku medycznych w celu przetoczenia krwi na poziomie kosztu świadczenia 5.52.01.0001464 „Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin” (270,00 PLN [68]).

W analizie wrażliwości testowano uwzględnienie poszczególnych świadczeń przy ocenie kosztu przetoczeń.

Liczbę jednostek przetoczonych preparatów określono na podstawie niepublikowanych danych z badania PEGASUS (1,98 jednostek na podanie). W stanie „Wymagane transfuzje” przyjęto jedno przetoczenie krwi na cykl, zgodnie z wynikami badania PEGASUS [58], [60], [62].

### 3.6.5. KOSZT DODATKOWEJ OPIEKI MEDYCZNEJ

Zużycie zasobów medycznych wśród pacjentów, u których wymagana jest dyskontynuacja leczenia pegcetakoplanem oraz dodatkowej opieki medycznej w stanach klinicznych modelu zostało określone na podstawie założeń modelu oryginalnego przedkładanego szkockiej agencji oceny technologii medycznych [62]. Przyjęto, że część pacjentów będzie wymagała hospitalizacji i/lub dializ w przypadku dyskontynuacji leczenia pegcetakoplanem. Dodatkowo przyjęto, że brak konieczności przeprowadzania przetoczeń krwi związany jest ze zmniejszoną częstotliwością porad ze specjalistami i/lub badaniami diagnostycznymi.

Koszt przypisywany pacjentom przerywającym leczenie pegcetakoplanem przedstawiono poniżej.

**Tabela 16. Koszt dyskontynuacji leczenia pegcetakoplanem.**

	Odsetek [62]	Liczba [62]	Koszt jednostkowy	Źródło kosztu
<b>Hospitalizacja, oddział ogólny</b>	15%	1 pobyt	2 988,00 PLN	JGP dla rozpoznania głównego D59.0 wg <a href="http://jgp.uhc.com.pl/doc/index.html">http://jgp.uhc.com.pl/doc/index.html</a> - JGP S06 „Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia” [66]
<b>Intensywna terapia</b>	1%	1 dzień	749,01 PLN	Minimalna wycena osobodnia pobytu dorosłego pacjenta [73]
<b>Dializy</b>	4%	7 dializ	324,00 PLN	Produkt 5.53.01.0001478 „Intensywna hemodializa” [67]

Ustalono, że pacjenta kończący leczenie wnioskowaną technologią będzie generował dodatkowy koszt na poziomie 546,41 PLN.

Mając na uwadze, iż porady ze specjalistą lekarzem w ramach Ambulatoryjnej Opieki Specjalistycznej (AOS) rozliczane są jako produktu łącznie z podstawowymi badaniami diagnostycznymi, w ramach niniejszego opracowania uwzględniono wyłącznie porady specjalistyczne jako dodatkowe zasoby medyczne zużywane w trakcie standardowej opieki medycznej pacjentów z analizowanej populacji. Obliczenia przedstawiono poniżej.

**Tabela 17. Ocena kosztu dodatkowej opieki.**

	Liczba na cykl w stanach bez przetoczeń* [62]	Liczba na cykl w stanie „Wymagane transfuzje” [62]	Koszt jednostkowy	Źródło kosztu
<b>Wizyta POZ</b>	0,000	0,000	0 PLN	-
<b>Hematolog - porada</b>	0,154	2,000	44 PLN	W11 [56] wg wyceny [65]
<b>Onkolog - porada</b>	0,000	0,000	44 PLN	
<b>Badania krwi</b>	0,154**	0,000	44 PLN	
<b>Łączny koszt</b>	13,54 PLN/cykl	88,00 PLN/cykl	-	-

\* „Brak przetoczeń i poziom hemoglobiny <10,5” i „Brak przetoczeń i poziom hemoglobiny ≥10,5”

\*\* uwzględniono tylko dodatkowe wizyty związane z testem (w modelu oryginalnym wartość wyniosła 0,308 testu na cykl, przy czym założono, że część rozliczana jest w obrębie porady specjalistycznej u hematologa).

### 3.7. DYSKONTOWANIE

W ramach analizy podstawowej uwzględniono dyskontowanie efektów klinicznych (m.in. lat życia, lat życia skorygowanych o jakość) przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0% [1], [3], a w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych [1].

### 3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy.

Przeprowadzono jedno- i wielokierunkową (w tym wartości skrajnych) analizę wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania (przeprowadzono analizę scenariuszową).

Scenariusze analizy wrażliwości zdefiniowano w tabeli poniżej.

**Tabela 18. Scenariusze analizy wrażliwości.**

Nr	Opis scenariusz	
<b>DSA 00</b>	Analiza podstawowa	
<b>DSA 01</b>	Horizont czasowy analizy: 48 tygodni - dożywni	dożywni
<b>DSA 02</b>		40 lat
<b>DSA 03</b>		25 lat
<b>DSA 04</b>		10 lat
<b>DSA 05</b>		5 lat
<b>DSA 06</b>		48 tygodni
<b>DSA 07</b>	Stopy dyskontowe: ±100%	0% [1]
<b>DSA 08</b>		dwukrotnie wyższe

Nr	Opis scenariusz	
DSA 09	Charakterystyki chorych: 95% CI	95% LCI
DSA 10		95% UCI
DSA 11	Pominięcie zdarzeń niepożądanych	
DSA 12	Źródło danych na temat zdarzeń niepożądanych (Aspaveli): dane z 16 tygodni badania	
DSA 13	Pominięty wpływ starzenia kohorty na wagi użyteczności	
DSA 14	Dystrybucja pacjentów w cyklu 0 - alternatywne dane	jak w badaniu PEGASUS
DSA 15		100% bez transfuzji
DSA 16	Prawdopodobieństwa przejść - cykl 0: alternatywne dane	Dane z tygodni 0-4 badania PEGASUS
DSA 17		Takie same jak dla kolejnych cykli
DSA 18	Prawdopodobieństwa przejść - cykle 1+: alternatywne dane	Dane z tygodni 4-16 badania PEGASUS
DSA 19		Dane z tygodni 4-48 badania PEGASUS
DSA 20	Opcjonalne scenariusze dyskontynuacji	scenariusz uwzględniający 3 dyskontynuacje w fazie randomizacji (dodatkowo uwzględnieni pacjenci z łagodną lub umiarkowaną przełomową hemolizą), zastosowane w modelu w 16. tygodniu (7,32%);
DSA 21		scenariusz uwzględniający 1 przerwanie leczenia w trakcie 48 tygodni (1 w fazie randomizacji i 0 w fazie przedłużonej) modelowane cykliczne prawdopodobieństwo w trakcie pierwszego roku leczenia (0,62% na cykl);
DSA 22		scenariusz uwzględniający 3 dyskontynuacje w trakcie 48 tygodni (1 w fazie randomizacji i 2 w fazie przedłużonej) modelowane cykliczne prawdopodobieństwo w trakcie pierwszego roku leczenia (1,88% na cykl).
DSA 23	Leczenie przełomowej hemolizy - alternatywny wariant	dawka ekulizumabu
DSA 24		intensyfikacja dawki Aspaveli
DSA 25	Intensyfikacja dawki komparatora jak w badaniu klinicznym PEGASUS	
DSA 26	Brak kosztu przełomowej hemolizy związanej z podawaniem ekulizumabu	
DSA 27	Wagi użyteczności stanów: 95% CI	95% LCI
DSA 28		95% UCI
DSA 29	Brak wpływu przeciążenia żelazem na jakość życia	
DSA 30	Brak wpływu dożylnego podawania na jakość życia	
DSA 31	Częstotliwość zużywania zasobów standardowej opieki: ±100%	-100%
DSA 32		+100%
DSA 33	Ryzyko zdarzeń niepożądanych (wnioskowana technologia): 95% CI	95% LCI
DSA 34		95% UCI
DSA 35	Ryzyko zdarzeń niepożądanych (komparator): 95% CI	95% LCI
DSA 36		95% UCI
DSA 37	Brak kosztu podawania wnioskowanej technologii	
DSA 38	Brak kosztu podawania komparatora	
DSA 39	Koszt przełomowej hemolizy związanej dyskontynuacją: ±100%	-100%
DSA 40		+100%
DSA 41	Koszt jednostki przetoczenia [56]: zakres	minimalny
DSA 42		maksymalny
DSA 43	Koszt leczenia przeciążenia żelazem - alternatywny wariant	Bez kosztu leczenia chelatującego
DSA 44		z kosztem leczenia chelatującego
DSA 45	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych: ±100%	-100%
DSA 46		+100%

W ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum - maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych

umożliwiających określenie 95% CI. W przypadku parametrów dla których nie było możliwe precyzyjne określenie zakresu zmienności oraz parametrów odpowiadających za aspekty jednoznacznie niepotwierdzone na podstawie dowodów naukowych o najwyższej wiarygodności w deterministycznej analizie wrażliwości ustalono zakres zmienności na poziomie  $\pm 100\%$  wartości analizy podstawowej (tj. od 0 do dwukrotnej wartości przyjętej w analizie podstawowej).

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości uwzględniono zakres zmienności wszystkich parametrów niepewnych z wyjątkiem cen wnioskowanej technologii, stóp dyskontowych, kosztów jednostkowych zasobów medycznych i długości horyzontu czasowego. W przypadku parametru, którego wartość jest obustronnie ograniczona (np. prawdopodobieństwo od 0% do 100%) uwzględniono rozkład beta; w przypadku parametrów przyjmujących wartości niemniejsze od 0 (np. koszty) uwzględniono rozkład gamma; rozkład Driehleta uwzględniono dla macierzy prawdopodobieństw przejść między stanami modelu; dla pozostałych parametrów uwzględniono rozkład normalny lub log-normalny, w zależności od symetryczności dostępnych danych na temat 95% CI lub zakresu wartości danego parametru (szczegóły w arkuszu „SA Inputs” modeli analiz ekonomicznych).

### **3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ**

W tabeli poniżej przedstawiono wszystkie parametry i założenia uwzględnione w analizie podstawowej.



Tabela 19. Parametry i założenia analizy podstawowej.

Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło
<b>Horyont czasowy</b>	Dożywni (51,2 roku)	założenie
<b>Roczne stopy dyskontowe dla kosztów i efektów</b>	3,5% i 5%, do 1. cyklu analizy	Wytyczne AOTMiT [1]
<b>Próg opłacalności</b>	175 926 PLN za dodatkowy QALY	Wytyczne AOTMiT [1]
<b>Ceny zbytu netto wnioskowanej technologii</b>		wnioskodawca
<b>Cena ekulizumabu</b>	16 158,99 PLN (cena zbytu netto równa 14 249,55 PLN) (53,8633 PLN za 1 mg)	Dane NFZ przekazane przez AOTMiT
<b>Modelowanie</b>	Model Markowa: 4 stany kliniczne + zdarzenia (dyskontynuacja leczenia pegcetakoplanem z przyczyny przełomowej hemolizy, intensyfikacja dawki u pacjenta z przełomową hemolizą, przeładowanie żelazem, zdarzenia niepożądane)	Model oryginalny [58], [60]-[62], badanie PEGASUS
<b>Wejściowa charakterystyka pacjentów</b>	48,8 lat, 61,3% kobiet, 75,3 kg	Badanie PEGASUS
<b>Założenia modelowania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uwzględniony koszt zdarzeń niepożądanych</li> <li>• Ryzyko zdarzeń niepożądanych w grupie wnioskowanej technologii – dane z 48 tyg. okresu badania</li> <li>• Uwzględniony wpływ starzenia na wagę użyteczności zgodnie ze zmianami wag z wiekiem u osób z populacji generalnej Polski [47]</li> <li>• Ryzyko zgonu w obydwu grupach na podstawie ryzyka zgonu osób z populacji generalnej Polski [46]</li> <li>• Wejściowa dystrybucja pacjentów w stanach: na podstawie danych z fazy wstępnej badania PEGASUS <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prawdopodobieństwa przejść w cyklu 1.: dane z badania PEGASUS, tyg. 0-4</li> <li>• Prawdopodobieństwa przejść w cyklach kolejnych: dane z badania PEGASUS, tyg. 4-48 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dyskontynuacja leczenia wnioskowaną technologią: 2,44% w 16 tygodniu <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak dyskontynuacji ekulizumabu z przyczyn innych niż zgon</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Po dyskontynuacji leczenia wnioskowaną technologią pacjent przechodzi na leczenie ekulizumabem</li> </ul> </li> </ul>	Model oryginalny [58], [60]-[62], badanie PEGASUS
<b>Dawkowanie wnioskowanej technologii</b>	2 fiołki na tydzień u większości; prawdopodobieństwo intensyfikacji dawkowania do 3 fiołek na tydzień równe 1,88% na cykl Przez pierwsze 4 tygodnie leczenia stosowanie ekulizumabu	Założenia, badanie PEGASUS
<b>Dawkowanie komparatora</b>	900 mg (3 fiołki) co 2 tygodnie u 37,9 900 mg (3 fiołki) co 11 dni u 62,1% 1200 mg (4 fiołki) co 2 tygodnie u 0%	Założenia, dane NFZ [114]

Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące. Analiza ekonomiczna.



Parametr / założenie	Wartość parametru			Źródło
	1500 mg (5 fiolek) co 2 tygodnie u 0%			
Macierze prawdopodobieństw przejść między stanami		Do stanu		
	Ze stanu	„Brak przetoczeń i poziom hemoglobiny <10,5”	„Brak przetoczeń i poziom hemoglobiny ≥10,5”	„Wymagane transfuzje”
	<b>Pegcetakoplan, tygodnie 0-4 – cykl 1.</b>			
	„Brak przetoczeń i poziom hemoglobiny <10,5”	23,24%	74,38%	2,38%
	„Brak przetoczeń i poziom hemoglobiny ≥10,5”	1,19%	98,74%	0,07%
	„Wymagane transfuzje”	12,08%	84,41%	3,51%
	<b>Ekulizumab, tygodnie 0-4 – cykl 1.</b>			
	„Brak przetoczeń i poziom hemoglobiny <10,5”	26,35%	0,01%	73,64%
	„Brak przetoczeń i poziom hemoglobiny ≥10,5”	39,73%	0,46%	59,81%
	„Wymagane transfuzje”	11,20%	0,01%	88,79%
	<b>Pegcetakoplan, tygodnie 4-48 – kolejne cykle</b>			
	„Brak przetoczeń i poziom hemoglobiny <10,5”	43,73%	49,02%	7,24%
	„Brak przetoczeń i poziom hemoglobiny ≥10,5”	3,09%	96,61%	0,30%
	„Wymagane transfuzje”	26,61%	61,21%	12,18%
	<b>Ekulizumab, tygodnie 4-48 – kolejne cykle</b>			
„Brak przetoczeń i poziom hemoglobiny <10,5”	65,21%	0,09%	34,69%	
„Brak przetoczeń i poziom hemoglobiny ≥10,5”	74,23%	3,00%	22,77%	
„Wymagane transfuzje”	40,42%	0,12%	59,46%	
	Analiza danych pacjentów z badania PEGASUS			

Parametr / założenie	Wartość parametru		Źródło															
Wagi użyteczności stanów	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Stan</th> <th>Waga użyteczności</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>„Brak przetoczeń i poziom hemoglobiny &lt;10,5”</td> <td>0,738</td> </tr> <tr> <td>„Brak przetoczeń i poziom hemoglobiny ≥10,5”</td> <td>0,809</td> </tr> <tr> <td>„Wymagane transfuzje”</td> <td>0,695</td> </tr> </tbody> </table>		Stan	Waga użyteczności	„Brak przetoczeń i poziom hemoglobiny <10,5”	0,738	„Brak przetoczeń i poziom hemoglobiny ≥10,5”	0,809	„Wymagane transfuzje”	0,695	Analiza danych pacjentów z badania PEGASUS							
	Stan	Waga użyteczności																
	„Brak przetoczeń i poziom hemoglobiny <10,5”	0,738																
	„Brak przetoczeń i poziom hemoglobiny ≥10,5”	0,809																
„Wymagane transfuzje”	0,695																	
Przeładowanie żelazem: -0,03 u 27,5% pacjentów z grupy ekulizumabu Dożylne podawanie leku: -0,025																		
[98], PEGASUS [100], założenia																		
Założenia, [56], [71], [72], [114]																		
Koszt podawania i monitorowania leczenia w programie	[Redacted]		Model oryginalny [62], założenia, [66], [67], [73]															
Koszt dyskontynuacji leczenia wnioskowaną technologią	546,41 PLN za dyskontynuację		Założenia, [56], [67], [68], badanie PEGASUS															
Koszt przetoczenia krwi	1 112,15 PLN na cykl z przetoczeniem		Założenie															
Koszt przeładowania żelazem	0 PLN u 27,5% w obydwu grupach		[56], Model oryginalny [62], [65]															
Koszt dodatkowej opieki (porady, badania)	Stany bez przetoczeń: 13,54 PLN/cykl Stan „Wymagane transfuzje”: 88,00 PLN/cykl																	
Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych na cykl	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Pegcetakoplan</th> <th>Ekulizumab</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Infekcja bakteryjna</td> <td>0,62%</td> <td>0,00%</td> </tr> <tr> <td>Nieżyt żołądka i jelit</td> <td>0,62%</td> <td>0,00%</td> </tr> <tr> <td>Migotanie przedsionków</td> <td>0,62%</td> <td>0,00%</td> </tr> <tr> <td>Hipertermia</td> <td>0,00%</td> <td>0,65%</td> </tr> </tbody> </table>			Pegcetakoplan	Ekulizumab	Infekcja bakteryjna	0,62%	0,00%	Nieżyt żołądka i jelit	0,62%	0,00%	Migotanie przedsionków	0,62%	0,00%	Hipertermia	0,00%	0,65%	Badanie PEGASUS
		Pegcetakoplan	Ekulizumab															
	Infekcja bakteryjna	0,62%	0,00%															
	Nieżyt żołądka i jelit	0,62%	0,00%															
	Migotanie przedsionków	0,62%	0,00%															
Hipertermia	0,00%	0,65%																

Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące. Analiza ekonomiczna.



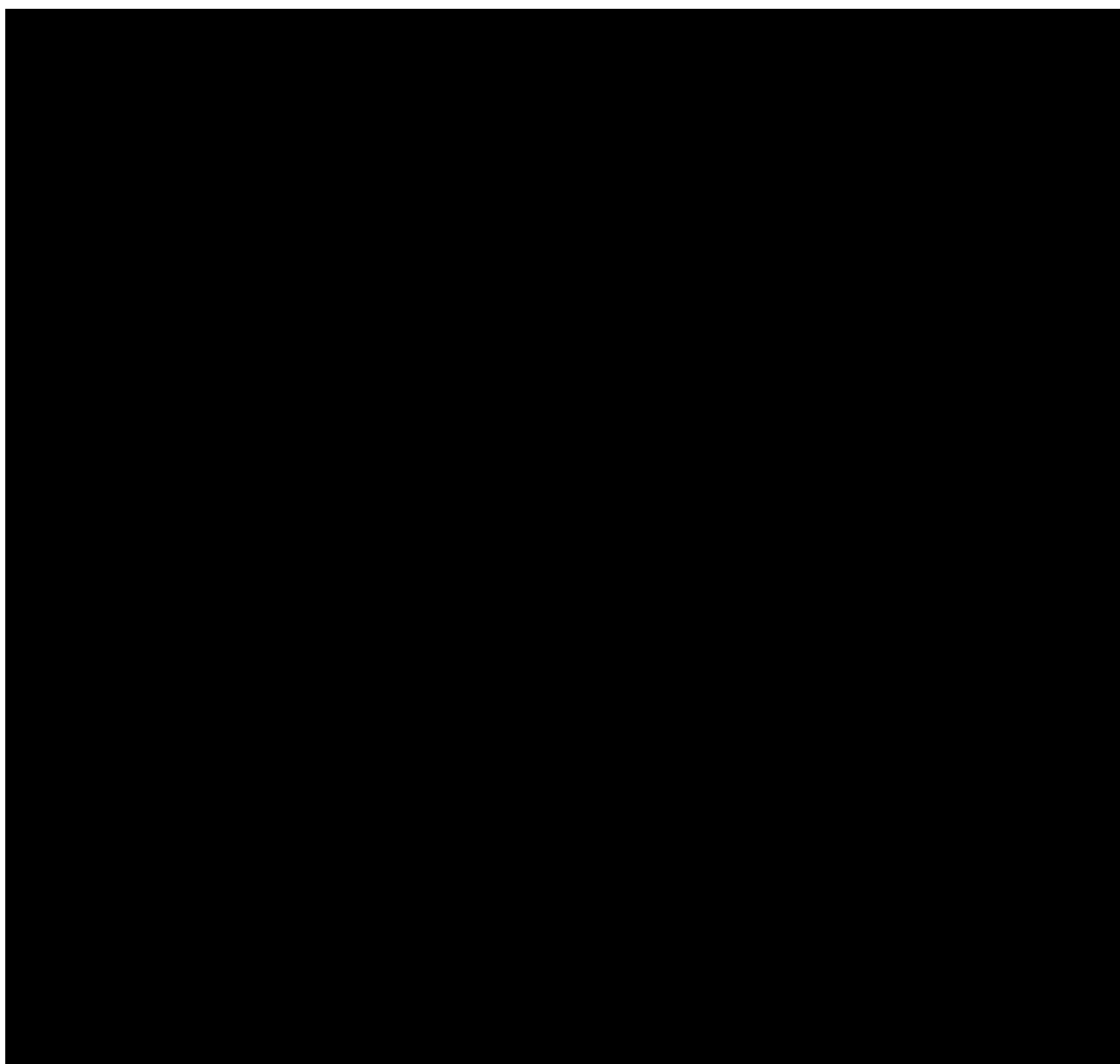
Parametr / założenie	Wartość parametru		Źródło
	<b>Paraliż twarzy</b>	0,62%	0,00%
	<b>Duszność</b>	0,62%	0,00%
	<b>Ból brzucha</b>	0,00%	0,65%
	<b>Kolka żółciowa</b>	0,00%	0,65%
	<b>Uszkodzenie komórek wątroby</b>	0,00%	0,65%
	<b>Hiperbilirubinemia</b>	0,00%	0,65%
	<b>Żółtaczka</b>	0,00%	0,65%
<b>Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych</b>		<b>Koszt, PLN</b>	Założenia, [66], [71]
	<b>Infekcja bakteryjna</b>	2 362,00	
	<b>Nieżyt żołądka i jelit</b>	2 988,00	
	<b>Migotanie przedsionków</b>	1 539,00	
	<b>Hipertermia</b>	486,72	
	<b>Paraliż twarzy</b>	1 949,00	
	<b>Duszność</b>	2 126,00	
	<b>Ból brzucha</b>	1 830,00	
	<b>Kolka żółciowa</b>	1 771,00	
	<b>Uszkodzenie komórek wątroby</b>	3 425,00	
	<b>Hiperbilirubinemia</b>	2 479,00	
<b>Żółtaczka</b>	486,72		

Szczegóły dotyczące ww. parametrów przedstawiono w dołączonym do niniejszego opracowania skrószycie MS Excel zawierającym model decyzyjny.

## 4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ

### 4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ

Zestawienie kosztów-konsekwencji i wyniki analizy kosztów-użyteczności stosowania produktu leczniczego Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące w horyzoncie trwania życia pacjenta, przedstawiono w tabelach poniżej.



z RSS

Aspaveli dominuje!

\* koszt taki sam w przypadku obydwu interwencji; \*\* koszt pośrednio rozliczany z NFZ

**Tabela 21. Wyniki analizy podstawowej: progowe ceny wnioskowanej technologii.**

W ramach analizy ekonomicznej ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące w horyzoncie trwania życia jest (wartości zdyskontowane):

Niemniej jednak wykazano, że przy uwzględnieniu RSS wnioskowana technologia dominuje nad komparatorem, tj. jest bardziej skuteczna (związana z większą liczbą QALY) i związana z niższym kosztem od komparatora.

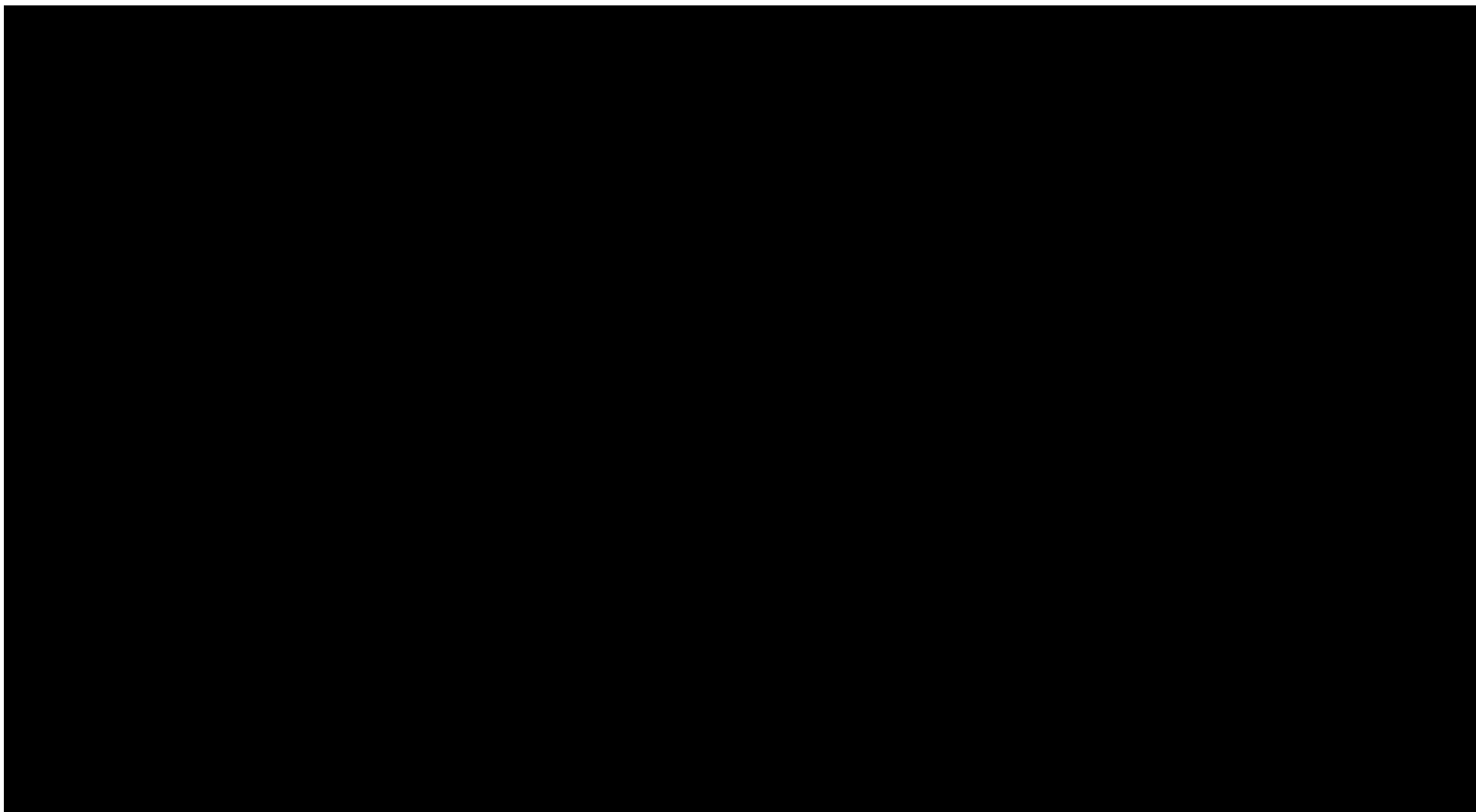
## **4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI**

### **4.2.1. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI**

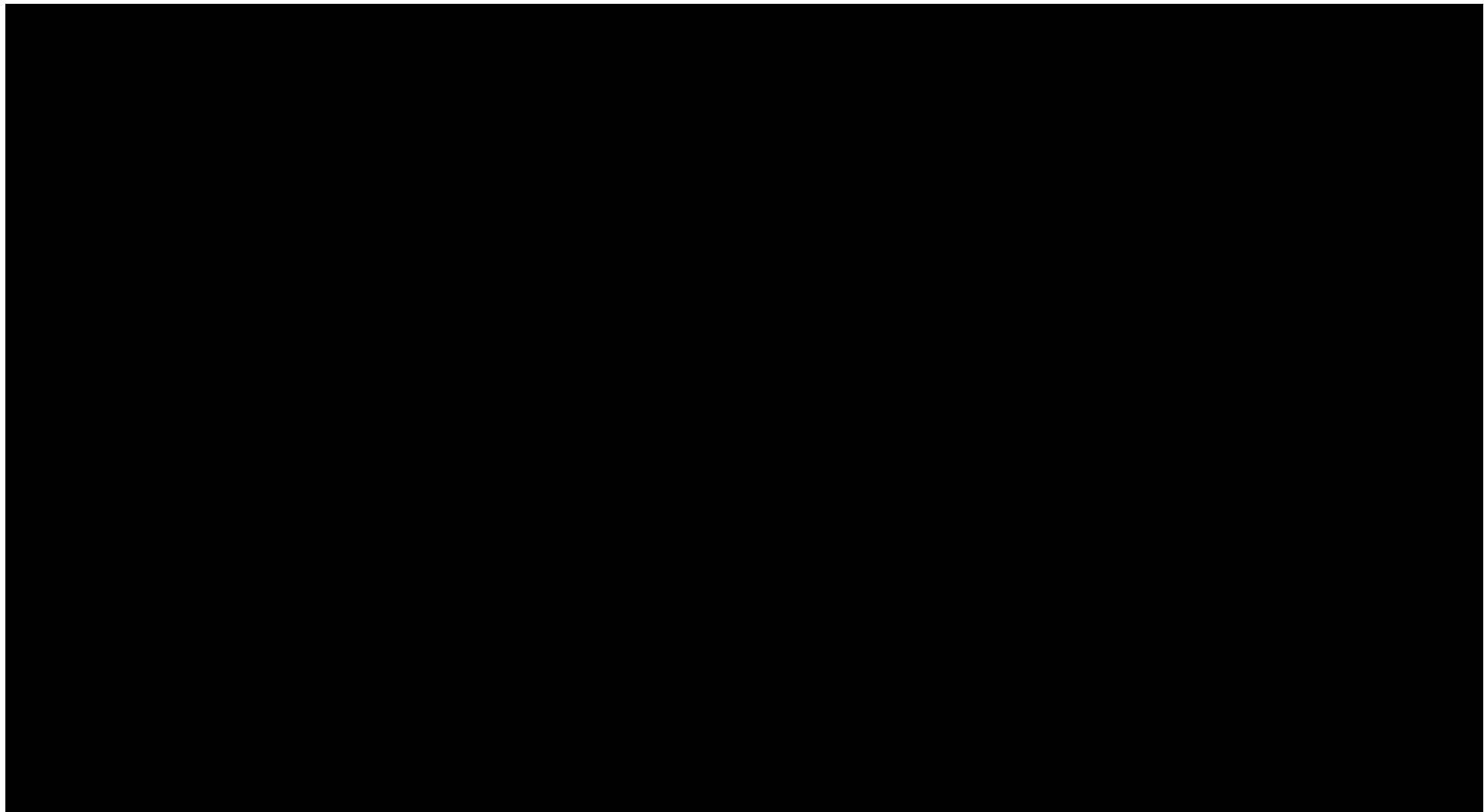
Wyniki analizy wrażliwości pod postacią wszystkich istotnych punktów końcowych przedstawiono w arkuszach „SA\_CUA” i „SA\_CUA\_plot” modelu dołączonego do niniejszego opracowania oraz w rozdziale 12.3. niniejszego opracowania.

Diagramy tornado dla wartości inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności przedstawiono poniżej.

Przerywaną linią oznaczono próg opłacalności na poziomie 175 926 PLN za dodatkowy QALY.



Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące. Analiza ekonomiczna.





---

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wniosków z analizy podstawowej –

[REDACTED]

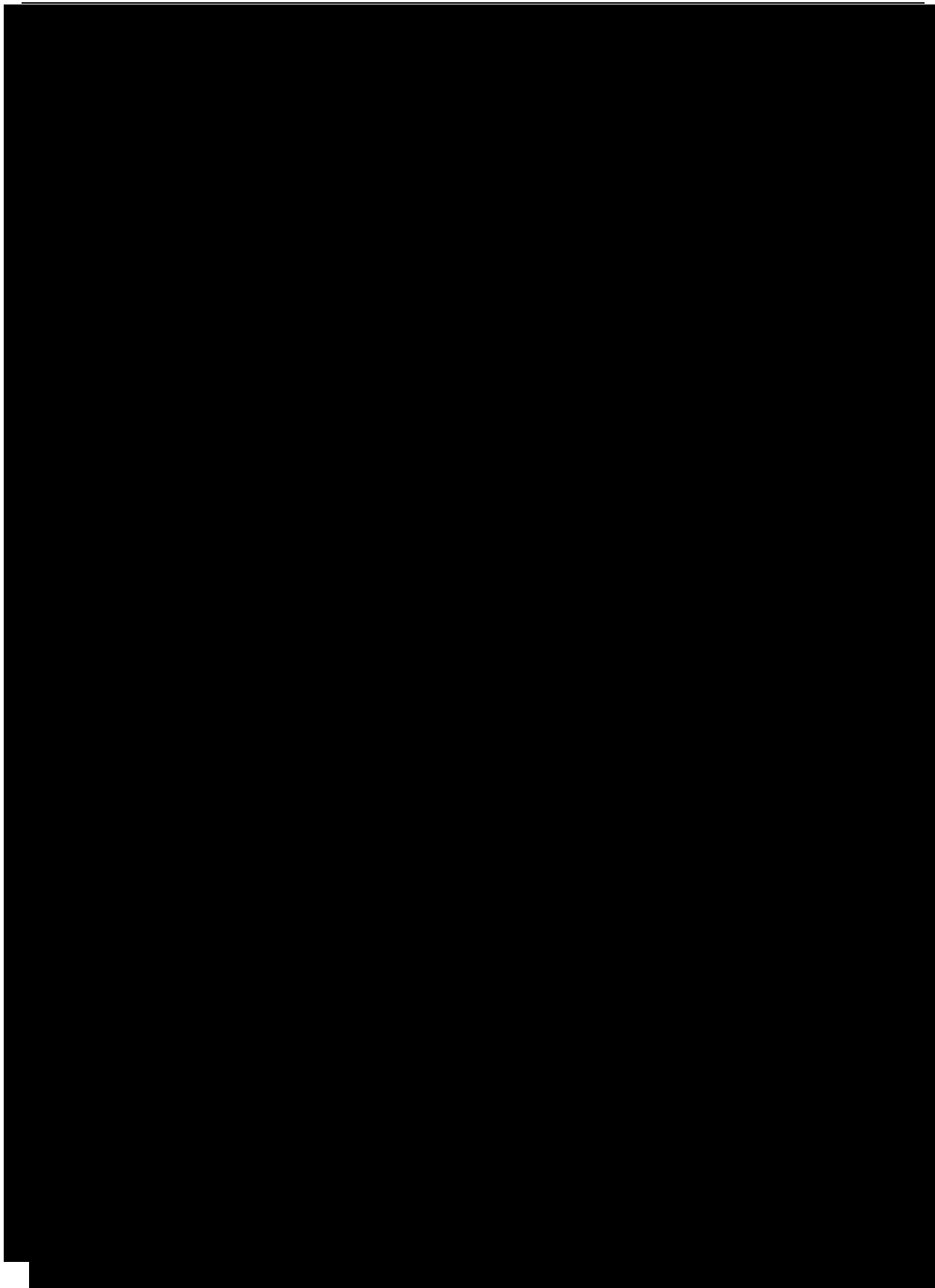
Ustalono, że największy wpływ na wysokość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności miały scenariusze dotyczące:

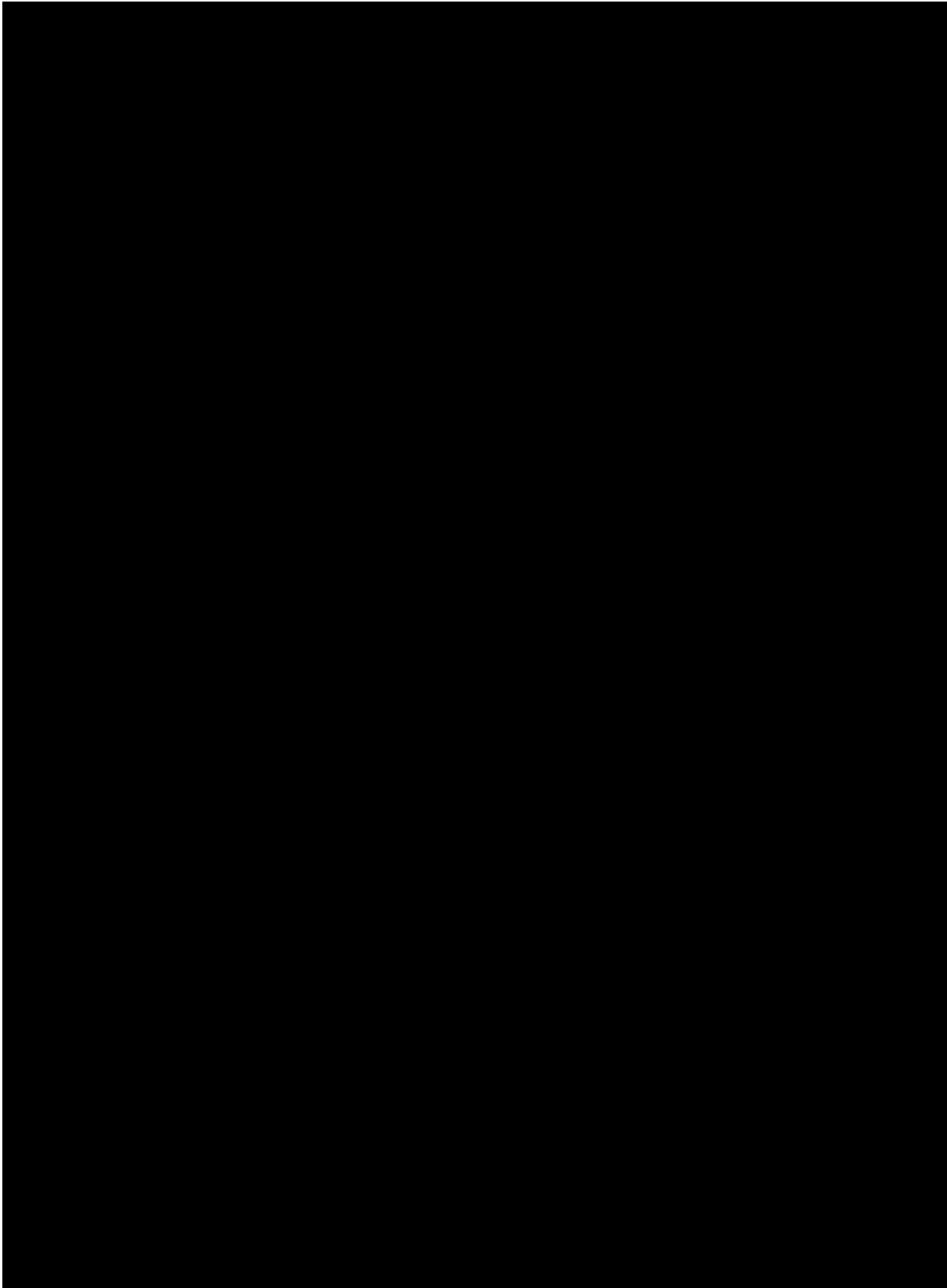
- uwzględnienia krótszego horyzontu czasowego analizy;
- testowania opcjonalnych wysokości stóp dyskontowych (0% i dwukrotnie wyższej niż w analizie podstawowej);
- opcjonalnych scenariuszy dyskontynuacji leczenia pegcetakoplanem;
- testowania alternatywnego scenariusza leczenia przełomowej hemolizy (ekulizumab w miejsce intensyfikacji dawki pegcetakoplanu);
- częstotliwości zużycia zasobów opieki standardowej;
- ryzyka zdarzeń niepożądanych;
- pominięcia kosztu podawania porównywanych technologii;
- kosztu jednostkowego przetoczenia krwi;
- pominięcia wpływu dożylnego podawania leku na wagę użyteczności;
- uwzględnienia opcjonalnego wariantu dawkowania ekulizumabu;
- pominięcia wpływu starzenia kohorty na wagę użyteczności;
- uwzględnienia kosztu leczenia przeładowania żelazem.

#### **4.2.2. WYNIKI PROBABILISTYCZNEJ ANALIZY WRAŻLIWOŚCI**

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przedstawiono w arkuszach „PSA”, „PSA 2” i „PSA raport” modelu dołączonego do niniejszego opracowania oraz poniżej.

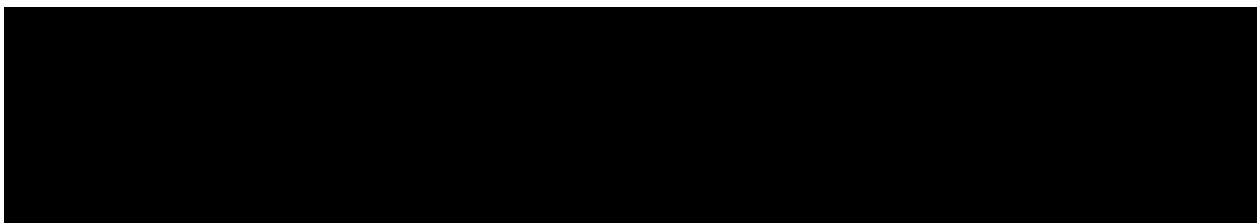
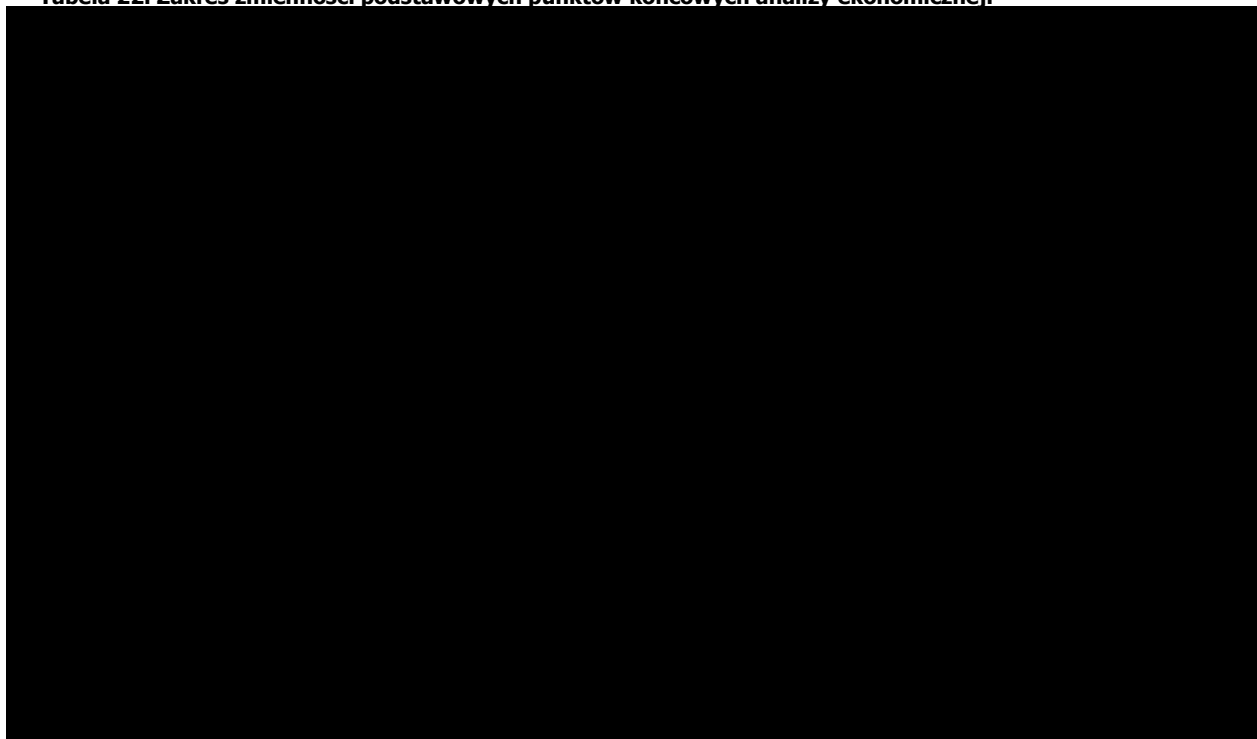
Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące. Analiza ekonomiczna.





Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej przedstawiono poniżej.

**Tabela 22. Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej.**



W ramach analizy wrażliwości nie zidentyfikowano przesłanek do zmiany wniosku w odniesieniu do analizy podstawowej.

## **5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY**

Do podstawowych ograniczeń analizy zakwalifikowano brak długookresowych badań potwierdzających skuteczność wnioskowanej technologii w okresie stosowania powyżej 1 roku oraz być może potwierdzających jej dodatkowy wpływ na przeżycie całkowite chorych.

Poza badaniem klinicznym PEGASUS brakuje informacji na temat dawkowania porównywanych interwencji oraz zużycia zasobów medycznych i kosztów opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w warunkach polskich oraz na świecie.

Jednakże na uwagę zasługuje fakt, iż mając na uwadze ww. ograniczenia analizy i wynikająca z charakteru choroby rzadkiej ograniczona dostępność opublikowanych informacji, w analizie przyjęto szereg konserwatywnych (tj. niekorzystnych dla wnioskowanej technologii) założeń, do których zaliczono m.in.

- brak uwzględnienia kosztu leczenia chelatującego w grupie komparatora (por. rozdział 3.5.3.),
- uwzględnienia trochę niższego średniego zużycia ekulizumabu w grupie badanej niż wskazują na to dane z badania PEGASUS (por. rozdział 2.2.1.2.),
- przyjęcie dyskontynuacji leczenia wnioskowaną technologią pod koniec okresu obserwacji badania klinicznego PEGASUS oraz założenie takiego samego ryzyka wystąpienia hemolizy przełomowej niewymagającej przerwania leczenia w całym horyzoncie czasowym (por. rozdział 2.2.1.1.),
- przyjęcie stałego w całym horyzoncie czasowym odsetka pacjentów wymagających terapii chelatującej żelazo w przypadku przeładowaniem żelazem w grupie komparatora (por. rozdział 3.5.6.3.),
- pominięcia potencjalnego korzystnego wpływu wnioskowanej technologii na przeżycie całkowite pacjentów z analizowanej populacji (por. rozdział 2.4.).

Powyższe aspekty pozwoliły zminimalizować wpływ ograniczeń analizy na jej wnioski. Co więcej wykazano m.in., że wnioski z analizy podstawowej przeprowadzanej w dożywotnim horyzoncie czasowym są takie same jak dla 48-tygodniowego horyzontu czasowego.

## **6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA**

### **6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA**

Wykorzystany model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych. Nie zidentyfikowano błędów i nie uzyskano nieoczekiwanych wyników – walidację wewnętrzną przeprowadzono z pozytywnym wynikiem.

Procedurę technicznej weryfikacji modelu ekonomicznego przeprowadzono zgodnie z wytycznymi TECH-VER [18].

## **6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ**

W ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla rozważanego problemu decyzyjnego (por. rozdział 12.2.) zidentyfikowano 1 opublikowaną analizę ekonomiczną [60] oraz 3 oceny wniosków refundacyjnych [58], [61], [62].

Wszystkie zidentyfikowane analizy ekonomiczne dotyczyły jednej z wersji modelu Wnioskodawcy. Analizy [58], [60] zostały przeprowadzone w warunkach brytyjskich, analiza [62] – szkockich, a analiza [61] – kanadyjskich. Najbardziej dojrzałe dane kliniczne wykorzystano w modelu szkockim [62], który po korekcie aspektów wskazanych przez analityków został zaadaptowany do warunków polskich.

Wyniki wszystkich analiz wskazywały na dominację wnioskowanej technologii nad inhibitorem C3 [58], [60], [61], [62]. Dostępne wyniki zdrowotne (różnica w liczbie QALY) były zbliżone do wyników niniejszej analizy: 1,75 vs rawulizumab (skuteczność na takim samym poziomie jak ekulizumab) [60], 1,26 vs ekulizumab (w modelu kanadyjskich wykorzystana wagi użyteczności stanów inne niż w pozostałych modelach wnioskodawcy) [61] oraz 1,75 vs ekulizumab [62].

W każdym modelu uwzględniono specyficzne dla danego kraju założenia, tj. wysokości stóp dyskontowy, wagi użyteczności oraz ryzyko zgonu osób z populacji generalnej oraz koszty jednostkowe.

Różnice te odpowiadają za otrzymanie nieznacznie różnych wyników modelowania.

## **6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA**

Nie zidentyfikowano informacji (dotyczących pacjentów z populacji wskazanej we wniosku) mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich. Niemniej jednak, poszczególne aspekty modelowania zostały zweryfikowane z uwzględnieniem danych zewnętrznych (por. rozdział 3.5.).

## **7. DYSKUSJA**

Przedmiotem opracowania była ocena ekonomiczna finansowania ze środków publicznych produktu Aspaveli® w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące.

W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano opublikowane źródła informacji oraz dane pochodzące z badań klinicznych sponsorowanych przez Wnioskodawcę (dane dostępne autorom modelu oryginalnego). Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5.

U znacznej części pacjentów z PNH leczenie inhibitorami C5 (np. ekulizumabem) zapewnia optymalną poprawę jakości i długości życia, która przed wprowadzeniem tych leków nie była obserwowana. Niemniej jednak, u niektórych pacjentów leczenie inhibitorem C5 nie zapewnia optymalnej poprawy stanu zdrowia, również w przypadku intensyfikacji schematu dawkowania. Pacjenci ci cierpią na skrajne zmęczenie i niedokrwistość wymagającą transfuzji krwi. Aspekty te znacznie utrudniają codzienne czynności, pracę i życie rodzinne. Rodziny i przyjaciele takich chorych mogą być zmuszeni ponownie przejąć rolę opiekunów nieformalnych, co może mieć dla nich negatywne skutki psychologiczne i fizyczne. Zwiększa to również obciążenie społeczeństwa z uwagi na wzrost bezpośrednich świadczeń społecznych oraz wzrost skali utraty produktywności w płatnej i nieodpłatnej pracy chorych i ich opiekunów.

Dostępne dowody naukowe wskazują na poprawę wyników zdrowotnych pacjentów z PNH w wyniku leczenia pegcetakoplanem w miejsce kontynuacji leczenia ekulizumabem [41]. Na podstawie wyników dostępnych badań klinicznych wykazano, że stosowanie pegcetakoplanu w miejsce komparatora wiąże się m.in. z: wyższym prawdopodobieństwem braku konieczności przetoczeń krwi, zwiększeniem poziomu hemoglobiny, dłuższym przeżyciem wolnym od zdarzeń i dodatkowego leczenia wynikającego z suboptymalnej skuteczności dotychczasowego leczenia PNH (np. przeładowania żelazem) i związaną z tymi aspektami wyższą jakością życia [41].

Wnioskowana technologia jest podawana podskórnie i może być przyjmowana przez pacjenta w domu; komparator dla wnioskowanej technologii wymaga wizyt w ośrodku medycznym w celu dożylnego podawania. Ze względu na różną drogę podawania, stosowanie wnioskowanej technologii pozwala uniknąć kosztu transportu do ośrodka medycznego w celu dożylnego podawania leku (koszt ten został pominięty w niniejszej analizie ze względu na brak danych pozwalających ocenić jego wysokość w warunkach polskich). Co więcej, samodzielne podawanie leku w domu zapewnia większą swobodę pacjentom i ich rodzinom.

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii przy uwzględnieniu propozycji RSS Wnioskodawcy jest opłacalne niezależnie od założeń modelowania czy wartości większości parametrów niepewnych.

Szczegółowa interpretacja wyników niniejszej analizy została przedstawiona w rozdziale 4.

Dostępne dowody naukowe wskazują na poprawę wyników zdrowotnych pacjentów z PNH w wyniku leczenia wnioskowaną technologią [41].

Refundacja wnioskowanej technologii zapewni dostępność pegcetakoplanu wśród pacjentów z PNH, co przy uwzględnieniu wyższej skuteczności klinicznej tej opcji terapeutycznej, przełoży się na ogólną poprawę wyników zdrowotnych wśród tych chorych.

## **8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE**

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące jest związane z

Niemniej jednak w przypadku uwzględnienia proponowanego porozumienia podziału ryzyka wykazano dominację stosowania pegcetakoplanu nad opcją terapeutyczną stosowaną w analizowanym wskazaniu w praktyce klinicznej w Polsce.

Refundacja wnioskowanej technologii zapewni dostępność pegcetakoplanu wśród pacjentów z PNH, co przy uwzględnieniu wyższej skuteczności klinicznej tej opcji terapeutycznej, przełoży się na ogólną poprawę wyników zdrowotnych wśród tych chorych.

Ustalono, że korzyści kliniczne stosowania wnioskowanej technologii uzasadniają sugerowany sposób finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych, ponieważ wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu dominuje nad komparatorem w przypadku zaakceptowania proponowanego porozumienia podziału ryzyka.



## 9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT, wersja 3.0, sierpień 2016. [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl) (dostęp: lipiec 2022).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyżce urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (Dz.U. z 2021 r. poz. 74.).
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon-b and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel OZY and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [18] Büyükkaramikli NC, Rutten-van Mólken MPMH, Severens JL, Al M. TECH-VER: A Verification Checklist to Reduce Errors in Models and Improve Their Credibility. Pharmacoeconomics. 2019 Nov;37(11):1391-1408. doi: 10.1007/s40273-019-00844-y. PMID: 31705406; PMCID: PMC6860463.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. Pharmacoeconomics. 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, Binglefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. Pharmacoeconomics. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. Pharmacoeconomics. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. Population Biology: Concepts and Models. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. BMC Med Res Methodol. 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. Pharmacoeconomics. 2013, 31:663-675.
- [29] Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. Pharmacoeconomics. 2013 Jul;31(7):537-49. doi: 10.1007/s40273-013-0056-3.

- 
- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych – Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 23 sierpnia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2016 poz. 1536.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm.
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (ostatnia aktualizacja: lipiec 2022).
- [34] Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Pharmacoeconomics*. 2013 May;31(5):361-7.
- [35] Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates. *Methods Research Report*. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055- I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. [www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm).
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016–2018.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2022 r.
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, [www.mp.pl](http://www.mp.pl) (ostatnia aktualizacja: lipiec 2022).
- [39] Katalog leków Pharmindex, <http://pharmindex.pl> (ostatnia aktualizacja: lipiec 2022).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, lipiec 2022 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, lipiec 2022 roku.
- [42] Komunikat DGL z 05-07-2018. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2017 r.; [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [43] Komunikat DGL z 23-03-2017. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2016 r.; [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl) (dane z komunikatu DGL z 14 cze 2017 dotyczą 2015 roku).
- [44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: [www.cearegistry.org](http://www.cearegistry.org) (ostatnia aktualizacja: lipiec 2022).
- [45] Holko P. Search Embase.com for economic evaluations: translation of published OVID and PubMed query (Neyt M and Chalon PX. *Pharmacoeconomics*. 2013;31:1087-90). Jan 2014. DOI: 10.13140/RG.2.2.36545.66407.
- [46] GUS. Trwanie życia w 2020 r.. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2020-roku,2,15.html>
- [47] Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Pol Arch Med Wewn*. 2015;125(1-2):18-26.
- [48] NFZ. Statystyki. 2022. <https://statystyki.nfz.gov.pl/>
- [49] Komunikat DGL z 25-06-2019. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2018 r.; [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [50] Edwards SJ, Barton S, Thurgar E, Trevor N. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for the treatment of recurrent ovarian cancer: A Multiple Technology Appraisal. *Health Technol Assess* 2015;19(7).
- [51] Neyt M, Chalon PX. Search MEDLINE for economic evaluations: tips to translate an OVID strategy into a PubMed one. *Pharmacoeconomics*. 2013 Dec;31(12):1087-90.
- [52] Glick H, Doshi J. Evaluating sampling uncertainty in cost-effectiveness analysis: statistical considerations in economic evaluations. ISPOR 16th Annual International Meeting, May 2011. <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/documents/3.ispor.uncertainty.052211.pdf>
-

- [53] Holko P. VBA function to estimate Fieller's method confidence intervals for incremental cost-effectiveness ratios (ICER) and confidence intervals for incremental net monetary benefit (INMB). 11/2016, Language: VBA Excel, DOI: 10.13140/RG.2.2.27988.40323
- [54] Stata Programs: Sampling Uncertainty for Cost-Effectiveness (Revised 07/21/15). <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/stat-cicer.htm> (ostatnia aktualizacja: lipiec 2022).
- [55] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 16/2021 (Ultomiris). <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7255-16-2021-zlc>.
- [56] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 182/2015 (Soliris). <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4731-182-2016-zlc>.
- [57] Charakterystyka produktu leczniczego Aspaveli. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aspaveli-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aspaveli-epar-product-information_pl.pdf)
- [58] NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta778/evidence/final-appraisal-determination-committee-papers-pdf-11006527501>
- [59] Wyniki konsensusu ekspertów klinicznych – ankieta. Data on file.
- [60] Hakimi Z, Wilson K, McAughey E, Pochopien M, Wojciechowski P, Toumi M, Knight C, Sarda SP, Patel N, Wiseman C, de Castro NP, Nazir J, Kelly RJ. The cost-effectiveness, of pegcetacoplan compared with ravulizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, in a UK setting. *J Comp Eff Res.* 2022 Jul 7:0. doi: 10.2217/ce-2022-0076. Epub ahead of print. PMID: 35796199.
- [61] PBAC. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-03/files/pegcetacoplan-psd-march-2022.pdf>
- [62] SMC. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6985/pegcetacoplan-aspaveli-final-june-2022-for-website.pdf>
- [63] Zarządzenie NR 50/2022/DSM Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 kwietnia 2022 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [64] Katalog ASDK. Załącznik nr 1b do zarządzenia nr 182/2019/DSOZ Prezesa NFZ. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [65] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (5a). Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 129/2021/DSOZ Prezesa NFZ. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [66] Katalog grup (1a). Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 55/2022/DSOZ Prezesa NFZ. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [67] Katalog świadczeń do sumowania (1c). Załącznik nr 3 do zarządzenia nr 55/2022/DSOZ Prezesa NFZ. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [68] Katalog świadczeń odrębnych (1b). Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 55/2022/DSOZ Prezesa NFZ. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [69] Katalog świadczeń wspomagających (chemioterapia). Załącznik nr 2 do Zarządzenia Nr 44/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 kwietnia 2022 roku. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [70] Katalog świadczeń podstawowych (chemioterapia). Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 44/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 kwietnia 2022 roku. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [71] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 43/2022/DGL Prezesa NFZ. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [72] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 43/2022/DGL Prezesa NFZ. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [73] Katalog Katalog produktów do rozliczenia świadczeń udzielanych w OAiIT (1ts). Załącznik nr ts do zarządzenia nr 1/2022/DSOZ Prezesa NFZ. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [74] Lloyd AJ, Gallop K, Ali S, Myren KJ, Sierra JR, Anokhina K, et al. PRO32 Preference Weights For Quality-Adjusted Life-Years Estimation For Treatments Of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria In Five Countries. *IES. Value in Health.* 2020 May 1;23:S334. [https://www.ispor.org/docs/default-source/intl2020/alpn010-dce-ispor-us-20-poster-draft-5-final-29-jun-20-pdf.pdf?sfvrsn=aaf536ca\\_0](https://www.ispor.org/docs/default-source/intl2020/alpn010-dce-ispor-us-20-poster-draft-5-final-29-jun-20-pdf.pdf?sfvrsn=aaf536ca_0)
- [75] Lloyd AJ, Gallop K, Ali S, Myren KJ, Sierra JR, Anokhina K, et al. Preference Weights For Quality-Adjusted Life-Years Estimation For Treatments Of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria In The United Kingdom. *Value in Health.* 2019 Nov 1;22:S902. [https://www.ispor.org/docs/default-source/euro2019/lloyd-et-al-ispor-europe-poster-psy911-oct-19-pdf.pdf?sfvrsn=d6c3f488\\_0](https://www.ispor.org/docs/default-source/euro2019/lloyd-et-al-ispor-europe-poster-psy911-oct-19-pdf.pdf?sfvrsn=d6c3f488_0)
- [76] Cheng WY, Sarda SP, Mody-Patel N, Krishnan S, Yenikomshian M, Mahendran M, Lejeune D, Yu LH, Duh MS. Real-World Healthcare Resource Utilization (HRU) and Costs of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Receiving Eculizumab in a US Population. *Adv Ther.* 2021 Aug;38(8):4461-4479. doi: 10.1007/s12325-021-01825-4. Epub 2021 Jul 17. PMID: 34275086; PMCID: PMC8342328.
- [77] Hillmen P, Szer J, Weitz I, Röth A, Höchsmann B, Panse J, Usuki K, Griffin M, Kiladjan JJ, de Castro C, Nishimori H, Tan L, Hamdani M, Deschatelets P, Francois C, Grossi F, Ajayi T, Risitano A, Peffault de la Tour R. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PEGASUS). *N Engl J Med.* 2021 Mar 18;384(11):1028-1037. doi: 10.1056/NEJMoa2029073. PMID: 33730455.
- [78] Longworth L, Yang Y, Young T, Mulhern B, Hernández Alava M, Mukuria C, et al. Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. *Health Technol Assess.* 2014 Feb;18(9):1-224.

- 
- [79] McKinley CE, Richards SJ, Munir T, Griffin M, Mitchell LD, Arnold L, et al. Extravascular Hemolysis Due to C3-Loading in Patients with PNH Treated with Eculizumab: Defining the Clinical Syndrome. *Blood*. 2017 Dec 7;130(Supplement 1):3471–3471.
- [80] Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica*. 2014 May;99(5):922–9
- [81] Risitano AM, Marotta S, Ricci P, Marano L, Frieri C, Cacace F, et al. Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for Proximal Complement Inhibition? A Position Paper From the SAAWP of the EBMT. *Front Immunol* [Internet]. 2019 Jun 14 [cited 2021 Jun 18];10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6587878/>
- [82] Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socié G, Muus P, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2006 Sep 21;355(12):1233–43.
- [83] Uchwała Nr 3/2022/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 marca 2022 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [84] Komunikat NFZ z 8 czerwca 2022 roku. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń-grudzień 2021 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8218.html>.
- [85] Komunikat DGL z 28-06-2019. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do marca 2019 r.; [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [86] Komunikat DGL z dnia 28-06-2022. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do kwietnia 2022 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [87] Hillmen P, Muus P, Röth A, Elebute MO, Risitano AM, Schrezenmeier H, et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*. 2013 Jul;162(1):62–73.
- [88] Waheed A, Kuter DJ. Iron overload after complement inhibitor treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Am J Hematol*. 2021 Apr 29;ajh.26187
- [89] Risitano AM, Imbriaco M, Marando L, Seneca E, Soscia E, Malcovati L, et al. From perpetual haemosiderinuria to possible iron overload: iron redistribution in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria patients on eculizumab by magnetic resonance imaging. *British Journal of Haematology*. 2012;158(3):415–8.
- [90] Dyrektywa 2004/27/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. zmieniająca dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. Dz.U. L 136 z 30.4.2004, str. 34–57.
- [91] EMA. Data exclusivity, market protection and paediatric rewards. Workshop for Micro, Small and Medium Sized Enterprises EMA. [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Presentation/2013/05/WC500143122.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/05/WC500143122.pdf)
- [92] US\$67 billion worth of biosimilar patents expiring before 2020. 20/01/2014. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/US-67-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020>.
- [93] IMS. Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines. March 2016. [https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS\\_Institute\\_Biosimilar\\_Brief\\_March\\_2016.pdf](https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS_Institute_Biosimilar_Brief_March_2016.pdf).
- [94] Poggiali E, Cassinero E, Zanaboni L, Cappellini MD. An update on iron chelation therapy. *Blood Transfus*. 2012 Oct;10(4):411–22
- [95] Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL, Richards SJ, Cullen M, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood*. 2011 Jun 23;117(25):6786–92.
- [96] Leaf DE, Goldfarb DS. Interpretation and review of health-related quality of life data in CKD patients receiving treatment for anemia. *Kidney International*. 2009 Jan 1;75(1):15–24
- [97] Platzbecker U, Hofbauer LC, Ehninger G, Hölig K. The clinical, quality of life, and economic consequences of chronic anemia and transfusion support in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res*. 2012 May;36(5):525–36
- [98] Cherry MG, Greenhalgh J, Osipenko L, Venkatachalam M, Boland A, Dundar Y, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of primary stroke prevention in children with sickle cell disease: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2012;16(43):1–129
- [99] NICE. Ravulizumab for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria [ID1457] committee papers. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta698/documents/committee-papers>
- [100] Scottish Medicines Consortium. ravulizumab (Ultomiris) [Internet]. 2021 [cited 2021 Apr 19]. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ravulizumab-ultomiris-full-smc2305/>
- [101] Stoner KL, Harder H, Fallowfield LJ, Jenkins VA. Intravenous versus Subcutaneous Drug Administration. Which Do Patients Prefer? A Systematic Review. *Patient*. 2014 Jul 12
-

- 
- [102] Risitano AM, Notaro R, Marando L, Serio B, Ranaldi D, Seneca E, et al. Complement fraction 3 binding on erythrocytes as additional mechanism of disease in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated by eculizumab. *Blood*. 2009 Apr 23;113(17):4094–100
- [103] Uchwała Nr 21/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 września 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2018 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [104] Uchwała Nr 5/2021/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 marca 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [105] Komunikat NFZ z 2 marca 2021 roku. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń-grudzień 2020 r. <https://zdrowedane.nfz.gov.pl/course/view.php?id=142>.
- [106] Uchwała Nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [107] Uchwała Nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [108] Uchwała Nr 3/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [109] Uchwała Nr 22/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 września 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2019 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [110] Lukina K, Tsvetaeva N, Nikoulina O, Sysoeva E, Sinitsyn V, Lukina E, et al. Iron Overload in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Blood*. 2018 Nov 29;132(Supplement 1):1051–1051
- [111] Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*. 1998 Jan;16(1):139–44
- [112] Uchwała Nr 19/2022/IV z dnia 20-09-2022 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-192022iv,6608.html>
- [113] Raport refundacyjny z dnia 02-09-2022. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8256.html>
- [114] Materiały AOTMiT do zlecenia nr 97/2022 (Ultomiris), październik 2022. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materiały-2022/7847-97-2022-zlc>
- [115] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, luty 2023 roku.
-

## 10. SPIS TABEL

Tabela 1. Porównanie średniego zużycia wnioskowanej technologii w badaniu klinicznym PEGASUS (dane niepublikowane dostarczone wraz z modelem oryginalnym) vs model analizy ekonomicznej.....	17
Tabela 2. Uwzględnione dawkowanie ekulizumabu. ....	17
Tabela 3. Charakterystyki wejściowe pacjentów z analizowanej populacji. ....	19
Tabela 4. Dystrybucja pacjentów w stanach klinicznych modelu w punkcie początkowym modelowania. ....	19
Tabela 5. Macierze prawdopodobieństw przejść między stanami (dane niepublikowane z badania PEGASUS). ....	28
Tabela 6. Wyniki ekstrapolacji danych z badania klinicznego PEGASUS. ....	30
Tabela 7. Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych w cyklu.....	32
Tabela 8. Ryzyko zgonu uwzględnione w modelu [46]. ....	33
Tabela 9. Współczynniki regresji opisującej wagi użyteczności.....	37
Tabela 10. Wagi użyteczności stanów klinicznych w punkcie początkowym analizy.....	37
Tabela 11. Zależne od wieku wagi użyteczności osób z populacji polskiej [47].....	39
Tabela 12. Wycena świadczeń uwzględnionych w opracowaniu. ....	42
Tabela 13. Uwzględnione koszty jednostkowe leków. W PLN. ....	48
Tabela 14. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Aspaveli®. ....	49
Tabela 15. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.....	52
Tabela 16. Koszt dyskontynuacji leczenia pegcetakoplanem. ....	53
Tabela 17. Ocena kosztu dodatkowej opieki. ....	54
Tabela 18. Scenariusze analizy wrażliwości.....	54
Tabela 19. Parametry i założenia analizy podstawowej.....	57
Tabela 20. Wyniki analizy podstawowej: zestawienie kosztów konsekwencji oraz analiza inkrementalna. ....	61
Tabela 21. Wyniki analizy podstawowej: progowe ceny wnioskowanej technologii. ....	62
Tabela 22. Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej. ....	68
Tabela 23. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 21.07.2022).....	82
Tabela 24. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.....	87
Tabela 25. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 21.07.2022). ....	88
Tabela 26. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. ....	92
Tabela 27. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT. ....	95

---

## 11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Struktura modelu Markowa. Hb – hemoglobina. ....	26
Rysunek 2. Diagram tornado. Wariant z RSS. ....	63
Rysunek 3. Diagram tornado. Wariant bez RSS. ....	64
Rysunek 4. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Z RSS. ....	66
Rysunek 5. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Bez RSS. ....	67
Rysunek 6. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany Diagram PRISMA). ....	84
Rysunek 7. Diagram selekcji i identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie. ....	91

## 12. ANEKS

### 12.1. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI

Przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia źródeł informacji dotyczących wag użyteczności uwzględnionych stanów zdrowia i weryfikacji założeń oryginalnego modelu decyzyjnego zaadaptowanego do warunków polskich.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, MEDLINE (przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; [www.crd.york.ac.uk/crdweb](http://www.crd.york.ac.uk/crdweb); zasoby aktualizowane tylko do marca 2015 roku), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/#/>), ISPOR Scientific Presentation Database (<https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search>), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [44] oraz zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (Polska Bibliografia Lekarska). Dodatkowo przeszukano portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych (por. rozdział 12.2.).

Zaprojektowano przegląd z możliwością identyfikacji źródeł informacji na temat jakości życia pacjentów z PNH – zaplanowano włączenie źródeł danych raportujących wagi użyteczności stanów klinicznych i zdarzeń klinicznych uwzględnionych w opracowaniu z preferencyjnym wykorzystaniem źródeł dotyczących pacjentów z PNH, u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące.

Przeszukanie przeprowadzono pod kątem znalezienia informacji na temat jakości życia pacjentów z PNH poddawanych terapii porównywanymi technologiami oraz jakości życia pacjentów z PNH, u których w trakcie stosowania porównywanych technologii wystąpiły zdarzenia związane z punktami końcowymi oceny skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii i stanami klinicznymi uwzględnionego modelu decyzyjnego.

#### Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

- pierwotne źródło informacji na temat wag użyteczności pacjentów z PNH,
- wtórne opracowania (w tym analizy ekonomiczne) zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych badań pierwotnych, dodatkowe źródła informacji na temat jakości życia zdefiniowanej powyżej, wyniki konwersji metod pośrednich (analizę regresji/mapowanie dowolnego kwestionariusza na wagi użyteczności), syntezę ilościową zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo założenia dotyczące jakości życia pacjentów z analizowanej populacji.



---

#### Kryteria wykluczenia z przeglądu:

- pierwotne źródła nie zawierające informacji na temat wag użyteczności (np. badania przeprowadzone kwestionariuszem SF-36, niepodające wyników jego konwersji do wag użyteczności – przy dostępie do badań bezpośrednio raportujących wagi użyteczności, w opracowaniu nie przeprowadzono konwersji zagregowanych wyników takich kwestionariuszy oceny jakości życia do wag użyteczności, ze względu na ograniczenia dostępnych metod),
- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji, newralgicznych założeń/wniosków dotyczących oceny jakości życia lub syntezy ilościowej (w przypadku włączenie do niniejszego przeglądu wszystkich źródeł pierwotnych uwzględnionych w odnalezionym wtórnym opracowaniu),
- analizy ekonomiczne bez konwersji wyników metod pośrednich i własnych założeń autorów analiz w zakresie oceny jakości życia (w przypadku identyfikacji źródeł pierwotnych),
- niestandardowe oceny jakości życia,
- wyniki walidacji opracowanych wcześniej metod pomiaru oceny jakości życia,
- nieadekwatna populacja.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób dla poszczególnych wyrażen składających się na zapytanie. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie chorobę (lub interwencję), punkty końcowe i metodę oceny jakości życia.

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim oraz polskim w przypadku bazy *Polska Bibliografia Lekarska*).

Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące. Analiza ekonomiczna.

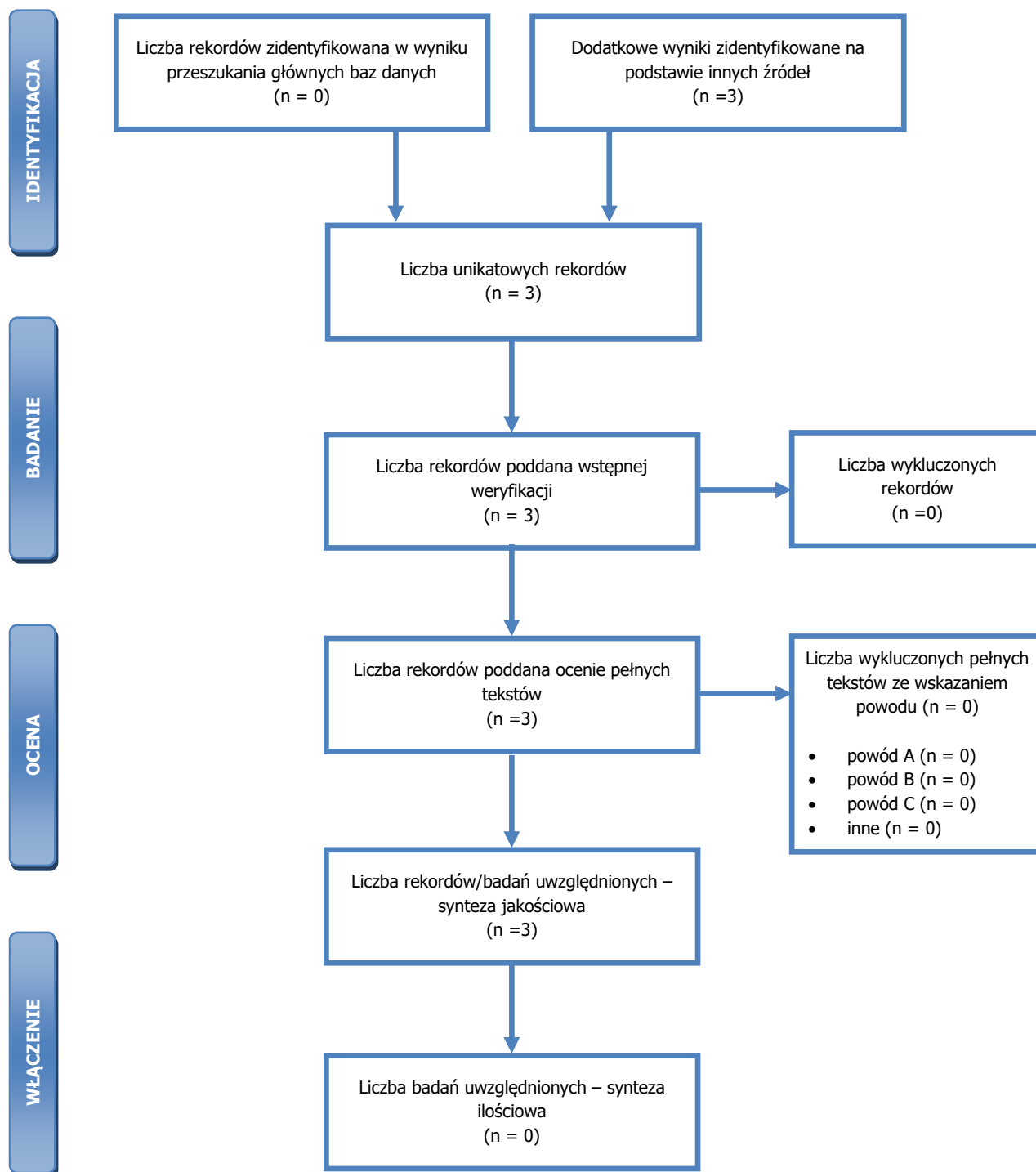


**Tabela 23. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 21.07.2022).**

	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase (embase.com)
#1	<p><b>Populacja</b>  <i>PubMed: "hemoglobinuria, paroxysmal"[Mesh] OR ((hemoglobinuria[tiab] OR haemoglobinuria[tiab]) AND paroxysmal[tiab] AND nocturnal[tiab])</i></p> <p><i>Embase: 'paroxysmal nocturnal hemoglobinuria'/exp OR ((hemoglobinuria:ab,ti OR haemoglobinuria:ab,ti) AND paroxysmal:ab,ti AND nocturnal:ab,ti)</i></p>	4 499	7 221
#2	<p><b>Interwencja</b>  <i>pegcetacoplan OR aspaveli OR empaveli OR 2019171-69-6</i></p>	50	210
#3	<p><b>Punkty końcowe</b>  <i>qaly OR qualy OR (quality adjusted life) OR (quality AND (life OR wellbeing)) OR (health gain) OR disutility OR hrqol OR ((state OR health OR health state) AND (utility OR utilities))</i></p>	2 598 698	943 168
#4	<p><b>Metoda pomiaru</b>  <i>hui OR (standard gamble) OR (linear AND (analog* OR visual) AND scale) OR vas OR (euro qol) OR (euro qual) OR eq-5d OR eq5d or (eq 5d) OR euroqol OR euroqual OR sf36 OR (sf 36) OR (short form 36) OR (shortform 36) OR sf 6d OR (short from 6d) OR tto OR (time AND (trade off OR tradeoff)) OR (person AND (trade off OR tradeoff))</i></p>	158 668	12 427
#5	<p><b>Wynik przeszukania</b>  <i>(#1 OR #2) AND #3 AND #4</i></p>	0	0
<b>Suma rekordów</b>		0	
<b>Liczba unikatowych rekordów:</b>		0	
<p><b>Dodatkowe źródła informacji zidentyfikowane w trakcie:</b>  a) przeglądu <i>Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> [44], NIHR Health Technology Assessment programme (<a href="https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/#/">https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/#/</a>), ISPOR Scientific Presentation Database (<a href="https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search">https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search</a>) oraz Cochrane Library dla składowych wyrażeń z zapytania #1;  b) w trakcie przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, bibliografii analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu*;</p>		<p><b>3</b>  dostarczone z modelem wyniki badania PEGASUS (wykorzystane m.in. w analizie [60]; abstrakty konferencyjne i plakaty dotyczące oceny preferencji społecznych dotyczących PNH [74], [75]</p>	

Kwerendy		Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase (embase.com)
c) przeszukania Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL, Polska Bibliografia Lekarska 1991-2022, 1979 – 1990 i prePBL): JAKOŚĆ ŻYCIA			
Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:			3
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:			3
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):			3
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie**:		0
	wtórne opracowanie (np. analizy ekonomiczne) nie wnoszące dodatkowych informacji do przeglądu (powód A):		0 DOI:
	z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo braku możliwości ich ekstrakcji (powód B):		0 DOI: PMID:
	z powodu nieprawidłowej populacji lub stanu klinicznego (powód C):		0 DOI:
	inne:		0
Liczba rekordów (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:			3: dostarczone z modelem wyniki badania PEGASUS, [74], [75]

\* przedstawiono wyniki po eliminacji na etapie streszczeń; \*\* tekst mógł zostać odrzucony z kilku powodów (podano najważniejszy).



Rysunek 6. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany Diagram PRISMA).

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano 3 źródła informacji na temat wag użyteczności pacjentów z PNH.

## 12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH

Mając na uwadze ograniczenia modelu, przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia analogicznego porównania ekonomicznego.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (dostęp przez embase.com), MEDLINE (dostęp przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; [www.crd.york.ac.uk/crdweb](http://www.crd.york.ac.uk/crdweb); zasoby aktualizowane do marca 2015 roku), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/#/>), ISPOR Scientific Presentation Database (<https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search>), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [44], *Pharmacoeconomics Open* ([link.springer.com/journal/41669](http://link.springer.com/journal/41669)), *Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology* ([www.pharmacoeconomics.ru](http://www.pharmacoeconomics.ru)), *Journal of Health Policy & Outcomes Research* ([www.jhpor.com](http://www.jhpor.com)), *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways*, *The Open Pharmacoeconomics & Health Economics Journal*, Web of Knowledge, zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL; *Polska Bibliografia Lekarska*), portal AOTMiT oraz portale internetowe zagranicznych agencji oceny technologii medycznych, w tym m.in.: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada, *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Wielka Brytania, *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy, *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia, *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja, *Belgian Health Care Knowledge Centre* (KCE), Belgia, *National Center for Pharmacoeconomics* (NCPE), Irlandia, *State Institute for Drug Control* (SUKL), Czechy.

W opracowaniu uwzględniono publikacje dotyczące oceny (farmako-)ekonomicznej stosowania wnioskowanej technologii w leczeniu PNH (por. rozdział 2.3.).

### Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat wyników analizy ekonomicznej, zgodnie z definicją oceny ekonomicznej technologii medycznej przedstawianej przez Drummond i wsp. [2]) zastosowania pegcetakoplanu w leczeniu PNH,
- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo dodatkowe źródła informacji na temat samych kosztów lub zarówno kosztów jak i efektów klinicznych zastosowania porównywanych technologii medycznych.

Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji lub opisu ograniczeń włączonych badań,
- analizy ekonomiczne uwzględniające pacjentów z innej populacji od wnioskowanej,
- analizy ekonomiczne niezawierające wnioskowanej interwencji (brak pegcetakoplanu),
- inne badania niespełniające kryteriów analizy ekonomicznej.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie interwencję oraz punkty końcowe (koszt, wynik zdrowotny zgodny z problemem zdrowotnym) i typ badania (zgodna z definicją Drummond i wsp. [2] analiza ekonomiczna).

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim lub polskim w przypadku GBL).

W opracowaniu wykorzystano filtr dla analiz ekonomicznych opracowany przez analityków tworzących *National Health Service Economic Evaluation Database* (NHS EED) i uważany za jeden z najbardziej czułych tego typu narzędzi.

W opracowaniu uwzględniono opublikowane tłumaczenie filtra NHS EED (zaprojektowanego do przeszukiwania baz OVIDSP) na kwerendę PubMed [51] oraz własne tłumaczenie na kwerendę bazy EMBASE (dostęp przez [www.embase.com](http://www.embase.com)).

W trakcie przeszukania CRD uwzględniono tylko zasoby NHS EED (wykorzystujące filtr uwzględniony w opracowaniu przy przeszukaniu OVIDSP) oraz zasoby bazy HTA. Pominięto tym samym bazę DARE, tj. *Database of Abstracts of Reviews of Effects*, ze względu na charakter rekordów w niej uwzględnionych – przeglądy systematyczne.

Przy przeszukaniu portalu [embase.com](http://embase.com) nie uwzględniono bazy MEDLINE (uwzględniono unikatowe rekordy pochodzące z EMBASE); przeszukanie MEDLINE przeprowadzono poprzez PubMed.

Zestawienie kwerend wykorzystanego filtra NHS EED przedstawiono poniżej. Na uwagę zasługuje, że ze względu na obecność wyrażeń Emtree w miejsce Mesh w bazie EMBASE, w opracowaniu wykorzystano sugerowane przez pliki pomocy i przeglądarkę Emtree tłumaczenia wyrażeń Mesh (przeprowadzono przeszukanie o nieznacznie niższej dokładności i praktycznie takiej samej czułości jak przy uwzględnieniu wyrażeń Mesh oceniając na podstawie analiz ekonomicznych dostępnych tylko z baz MEDLINE poprzez [embase.com](http://embase.com)).

Tabela 24. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda) [51]	Nr	PubMed [51]	Nr	EMBASE.COM [45]
1	economics/	1	"Economics"[Mesh:NoExp]	1	'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj
2	exp "costs and cost analysis"/	2	"Costs and Cost Analysis"[Mesh]		
3	economics, dental/	3	"Economics, Dental"[Mesh:NoExp]		
4	Exp "economics, hospital"/	4	"Economics, Hospital"[Mesh]		
5	economics, medical/	5	"Economics, Medical"[Mesh:NoExp]		
6	economics, nursing/	6	"Economics, Nursing"[Mesh]		
7	economics, pharmaceutical/	7	"Economics, Pharmaceutical"[Mesh]		
8	(economic\$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic\$).ti,ab.	8	economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]	2	(economic\$ OR cost OR costs OR costly OR costing OR price OR prices OR pricing OR pharmacoeconomic\$):ab,ti
9	(expenditure\$ not energy).ti,ab.	9	expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]	3	expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti
10	value for money.ti,ab.	10	value for money[tiab]	4	'value for money':ab,ti
11	budget\$.ti,ab.	11	budget*[tiab]	5	budget\$:ab,ti
12	or/1–11	12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
13	((energy or oxygen) adj cost).ti,ab.	13	energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]	7	((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti
14	(metabolic adj cost).ti,ab.	14	metabolic cost[tiab]	8	(metabolic NEAR/1 cost):ab,ti
15	((energy or oxygen) adj expenditure).ti,ab.	15	energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]	9	((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti
16	or/13–15	16	#13 OR #14 OR #15	10	#7 OR #8 OR #9
17	12 not 16	17	#12 NOT #16	11	#6 NOT #10
18	letter.pt.	18	letter[pt]	12	letter:it
19	editorial.pt.	19	editorial[pt]	13	editorial:it
20	historical article.pt.	20	historical article[pt]	14	'historical article':it
21	or/18–20	21	#18 OR #19 OR #20	15	#12 OR #13 OR #14
22	17 not 21	22	#17 NOT #21	16	#11 NOT #15
23	Animals/	23	animals[mesh:noexp]	17	'animal'/de

Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące. Analiza ekonomiczna.



Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda) [51]	Nr	PubMed [51]	Nr	EMBASE.COM [45]
24	Humans/	24	humans[mesh]	18	'human'/exp
25	23 not (23 and 24)	25	#23 NOT (#23 AND #24)	19	#17 NOT (#17 AND #18)
26	22 not 25	26	#22 NOT #25	20	#16 NOT #19
<b>Łącznie</b>	-	<b>Łącznie</b>	<i>((((((((((((((((budget*[tiab]) OR value for money[tiab]) OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR (((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh]) OR "Economics, Nursing"[Mesh]) OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp]) OR "Economics, Hospital"[Mesh]) OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp]) OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh]))) OR "Economics"[Mesh:NoExp])) NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]))) OR metabolic cost[tiab] OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]))) NOT (((historical article[pt]) OR editorial[pt]) OR letter[pt])) NOT ((animals[mesh:noexp]) NOT ((humans[mesh]) AND animals[mesh:noexp]))</i>	<b>Łącznie</b>	<i>'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))</i>

Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

**Tabela 25. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 21.07.2022).**

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#1	<b>Interwencja</b> <i>pegcetacoplan OR aspaveli OR empaveli OR 2019171-69-6</i>	0	50	210



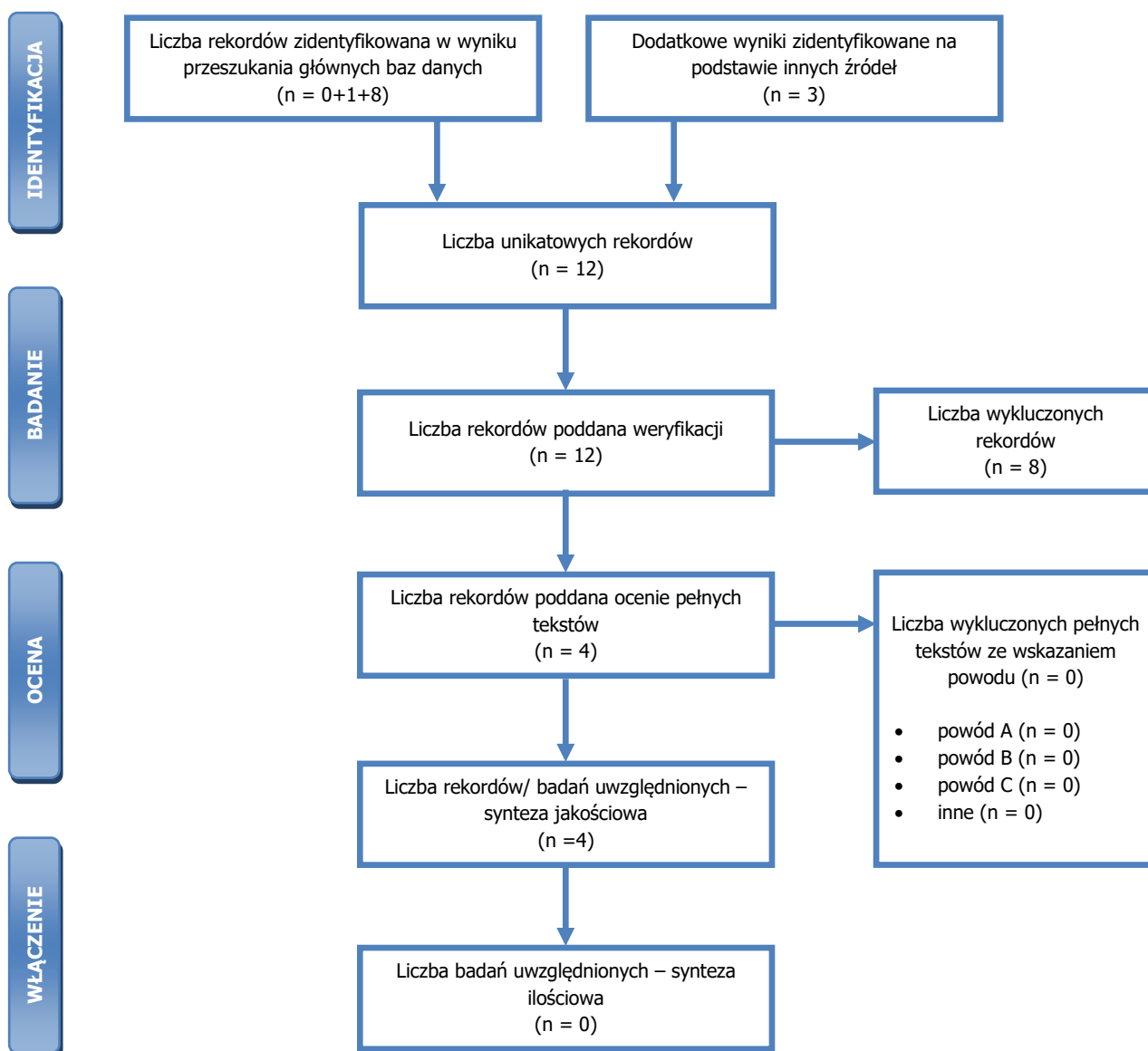
Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#2	<p><b>Punkty końcowe / typ badania – filtr NHS EED</b></p> <p><b>PubMed:</b> (((((((((((((((budget*[tiab] OR value for money[tiab]) OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR (((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmaco-economic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh]) OR "Economics, Nursing"[Mesh]) OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp]) OR "Economics, Hospital"[Mesh]) OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp]) OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh]))) OR "Economics"[Mesh:NoExp])) NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab])) OR metabolic cost[tiab] OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]))) NOT (((historical article[pt]) OR editorial[pt]) OR letter[pt])) NOT ((animals[mesh:noexp]) NOT ((humans[mesh]) AND animals[mesh:noexp]))</p> <p><b>EMBASE:</b> 'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmaco-economic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))</p>	Nie dotyczy (CRD wykorzystuje filtr NHS EED)	1 010 725	1 385 835
#3	<p><b>Podsumowanie</b></p> <p><b>CRD: #1 IN NHSEED, HTA</b></p> <p><b>PubMed: #1 AND #2</b></p> <p><b>EMBASE (z pominięciem rekordów tylko z bazy MEDLINE): #1 AND #2 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim</b></p>	0	1	8
<b>Suma rekordów</b>			9	
<b>Liczba unikatowych rekordów:</b>			9	
<b>Dodatkowe źródła informacji*:</b>			3: Ocena NICE [58] Ocena PBAC [61]	

Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące. Analiza ekonomiczna.



Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
		Ocena SMC [62]		
	<b>Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:</b>	12		
	<b>Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:</b>	12		
	<b>Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):</b>	4		
<b>Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:</b>	<b>sumarycznie:</b>	0		
	• <b>z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A):</b>	0 DOI:		
	• <b>z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/ albo opracowania wtórnego niewnoszącego dodatkowych informacji (powód B):</b>	0 DOI:		
	• <b>z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania (powód C):</b>	0 DOI:		
	• <b>inne:</b>	0 DOI:		
	<b>Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:</b>	<b>4 [58], [60], [61], [62]</b>		

\* na podstawie bibliografii doniesień włączonych do analizy pełnych tekstów, przeszukania ogólnodostępnych przeglądarek internetowych (tylko dla wyrażania dotyczącego interwencji – przedstawiono wyniki po weryfikacji w oparciu o streszczenia lub pełne teksty), czy wyniki przeszukania portali publikujących raporty HTA i/ albo wyniki analiz ekonomicznych, *Cochrane Library* (sprawdzenie czy dostęp przez CRD pozwolił zidentyfikować wszystkie raporty HTA) czy *NIHR Health Technology Assessment programme* (identyfikacja najnowszych raportów potencjalnie nieuwzględnionych w CRD).



**Rysunek 7. Diagram selekcji i identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.**

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 1 opublikowaną analizę ekonomiczną [60] oraz 3 oceny wniosków refundacyjnych [58], [61], [62].

Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące. Analiza ekonomiczna.

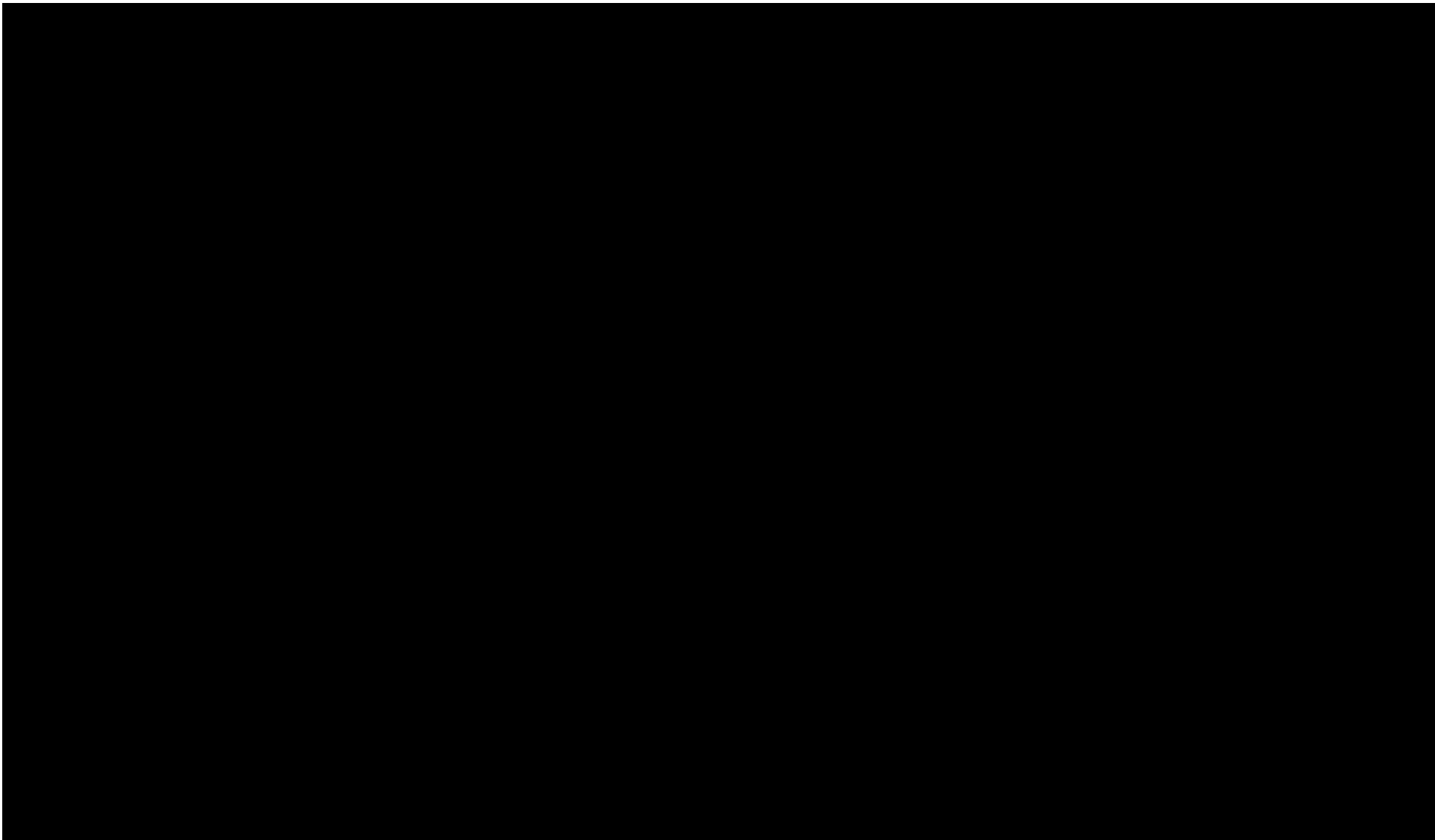
---



### **12.3. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI**

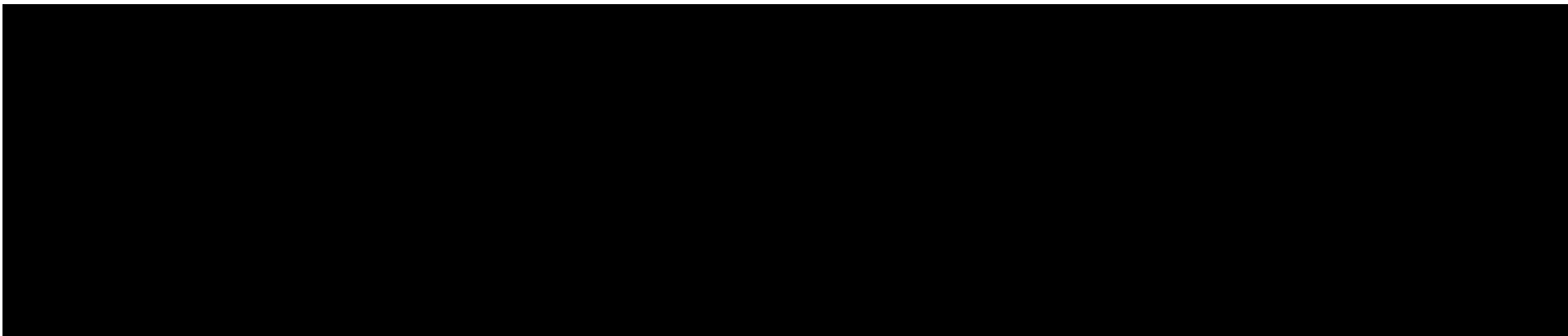
**Tabela 26. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości.**

The content of the table is completely redacted with a solid black rectangle, making it illegible.



Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące. Analiza ekonomiczna.

---



## 12.4. KONSENSUS EKSPERTÓW KLINICZNYCH Z POLSKI

Mając na uwadze niepełne informacje w zakresie epidemiologii polskich chorych na PNH, brakujące informacje zidentyfikowano na podstawie wspólnego stanowiska ekspertów klinicznych z Polski.

W zaprojektowanym przez Centrum HTA Sp. z o. o. badaniu wzięło udział 5 ekspertów klinicznych z różnych ośrodków medycznych. Uczestnicy wypracowali wspólne stanowisko w sprawie poszczególnych zagadnień z ankiety podczas spotkania zorganizowanego przez Wnioskodawcę.

Identyfikacji potencjalnych uczestników spotkania dokonano z uwzględnieniem informacji uzyskanych od Zamawiającego (informacje na temat doświadczenia i wiedzy z zakresu stosowania wnioskowanej technologii) oraz własnych kontaktów z klinicystami (eksperti mający doświadczenie w wypełnianiu kwestionariuszy dotyczących aspektów z zakresu epidemiologii i ekonomiki zdrowia).

Informacje na temat uczestników spotkania, pytania dostarczone ekspertom oraz wypracowany konsensus ekspertów w sprawie poszczególnych zagadnień zostały dołączone do bibliografii – pozycja [59].

## 12.5. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

**Tabela 27. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.**

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
<b>Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań</b>				
<b>§ 2.</b>	Czy informacje zawarte w analizie ekonomicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2. i 3.	Lipiec 2022
	Czy informacje w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.1. i 3.6.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia od 1 lip 2022
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.5.	Aktualny przegląd (ref. [41])
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 12.1, 12.2	Ostatnie aktualizacje lipiec 2022
<b>§ 5. ust 1.</b>	Czy analiza ekonomiczna zawiera:			
<b>pkt 1</b>	• analizę podstawową?	TAK	Rozdział 4.1.	-

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>analizę wrażliwości?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.2.	-
<b>pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?</li> </ul>	TAK	Rozdziały 6.2. i 12.2.	-
<b>§ 5. ust 2.</b>	<b>Czy analiza podstawowa zawiera:</b>			
<b>pkt 1 lit a</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii?</li> </ul>	TAK	Tabela 20- Tabela 21.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
<b>pkt 1 lit b</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii?</li> </ul>	TAK	Tabela 20- Tabela 21.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego, o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią?</li> </ul>	TAK	Tabela 20- Tabela 21.; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią- w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2?</li> </ul>	TAK	Tabela 20- Tabela 21.Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>pkt 4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu- koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy?</li> </ul>	TAK	Tabela 20- Tabela 21.Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-



Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
<b>pkt 5</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3?</li> </ul>	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 19.	-
<b>pkt 6</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3?</li> </ul>	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 19.	-
<b>pkt 7</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii?</li> </ul>	TAK	Mowa o nim m.in. w rozdziale 3.5.	-
<b>§ 5. ust 3.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>W przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3?</li> </ul>	TAK	Tabela 20- Tabela 21. Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>§ 5. ust 4.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3?</li> </ul>	TAK	Tabela 20- Tabela 21.; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>§ 5. ust 5.</b>	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2-4 oraz ust. 6, przedstawiono w następujących wariantach:			
<b>pkt 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.1.	-
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.1.	-
<b>§ 5. ust 6.</b>	Czy rozważano zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (obecność randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu)?	TAK	Rozdział 3.4.	-
<b>pkt 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy,</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
	analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentek stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby, jako liczba lat życia?			
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentek stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby -jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
<b>pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
<b>§ 5. ust 7.</b>	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
<b>§ 5. ust 8.</b>	Czy jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 12.1.; sposób wykorzystania w rozdziale 3.5.	-
<b>§ 5. ust 9.</b>	Czy analiza wrażliwości zawiera:			
<b>pkt 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5?</li> </ul>	TAK	Rozdziały 2. i 3.	-
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.9.	-

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• brak parametrów z zakresem zmienności ustalonym arbitralnie?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.9.	-
<b>pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1 (zestawienie kosztów-konsekwencji, koszty całkowite z obydwu perspektyw ekonomicznych, wyniki zdrowotne w grupie), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 2 (ICER jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 3 (ICUR jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 4 (ceny zbytu netto przy których ICUR lub ostatecznie ICER = próg), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.2.	-
<b>§ 5. ust 10.</b>	<b>Czy analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:</b>			
<b>pkt 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	-
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	-
<b>§ 5. ust 10.</b>	Czy analizę podstawową przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.1.	-
<b>§ 5. ust 10.</b>	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.2.	-
<b>§ 5. ust 5.</b>	Czy analizę podstawową przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.1.	-

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
§ 5. ust 5.	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.2.	-
§ 5. ust 11.	Czy oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 dokonywano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	TAK	Rozdział 3.3.	-
	Czy przyjęto horyzont czasowy umożliwiający odzwierciedlenie w analizach wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami?	TAK	Rozdział 3.3.	-
§ 5. ust 11.	Czy do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, zastosowano przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4, tj. czy przedstawiono:			
§ 4 ust. 3 pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)?</li> </ul>	TAK	Tabela 24., Tabela 25	-
§ 4 ust. 3 pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)?</li> </ul>	TAK	Tabela 23.	-
§ 4 ust. 3 pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)?</li> </ul>	TAK	Rysunek 7.	-
§ 4 ust. 3 pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)?</li> </ul>	TAK	Rysunek 6.	-
§ 5. ust 11.	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 12.1.	-

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych?	TAK	Rozdział 12.2.	-
	Czy przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 12.1.	-
	Czy przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 12.2.	-
<b>§ 3. pkt 7 i 9</b>	Czy w analizie uwzględnione są procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.2.	Szczegóły w Analizie problemu decyzyjnego
<b>§ 3. pkt 7 i 9</b>	Czy w analizie uwzględnione są refundowane na terenie Polski procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.2.	-
<b>§ 8.</b>	Czy analiza zawiera:			
<b>pkt 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?</li> </ul>	TAK	Rozdział 9.	
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?</li> </ul>	TAK	Rozdziały 2.-3.; 12.3.	-
<b>Część II. Ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)</b>				
<b>AWA</b>	Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Rozdział 2.	-
<b>AWA</b>	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Rozdział 2.2.	-
<b>AWA</b>	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentek?	TAK	Rozdział 2.3.	-

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
<b>AWA</b>	Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.3.	-
<b>AWA</b>	Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
<b>AWA</b>	Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
<b>AWA</b>	Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>AWA</b>	Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Rozdział 3.2.	-
<b>AWA</b>	Czy skuteczność wnioskowanej technologii w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Rozdziały 2.4., 3.4., 3.5.	-
<b>AWA</b>	Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
<b>AWA</b>	Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
<b>AWA</b>	Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
<b>AWA</b>	Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.6.	-
<b>AWA</b>	Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Rozdział 12.1.	-
<b>AWA</b>	Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Rozdział 3.5., 12.1	-
<b>AWA</b>	Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.8.	-
<b>AWA</b>	Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?	TAK	-	Nie stwierdzono
<b>Część III. Dodatkowe pytania związane z oceną analizy opracowane m.in. na podstawie Wytycznych AOTMiT (wypełnia audytor/koordynator)</b>				
<b>4. W.AOTM</b>	Czy przeprowadzono systematyczny przegląd literatury pod kątem zidentyfikowania wcześniejszych analiz poświęconych ocenianej technologii w analizowanym wskazaniu (co najmniej MEDLINE przez PubMed oraz Biblioteka Cochrane)?	TAK	Rozdział 12.2.	-
<b>4. W.AOTM</b>	Czy dołączono uzasadnienie ceny w przypadku pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej we wskazaniu ultrazadkim lub rzadkim?	Nie dotyczy	Rozdział 4.3.	Brak opublikowania wymogów
<b>4.1. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono ogólną strategię analityczną analizy ekonomicznej zgodnie z rozdziałem 4.1. Wytycznych AOTM (uwzględniona analiza kliniczna, obecność modelowania, wykorzystanie modelu decyzyjnego)?	TAK	Rozdział 3.1.	-

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
<b>4.1. W.AOTM</b>	Czy w przypadku dostosowania istniejącej analizy uwzględniono lokalne, polskie dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów, czy dostosowano do warunków polskich strukturę i parametry modelu dotyczące przebiegu postępowania diagnostyczno-terapeutycznego?	TAK	Rozdział 3.1.	-
<b>4.1. W.AOTM</b>	Czy model obliczeniowy jest edytowalny pod względem danych wejściowych?	TAK	-	-
<b>4.2. W.AOTM</b>	Czy uwzględniono perspektywę społeczną wraz z komentarzem uzasadniającym jej przyjęcie lub przedstawiono komentarz uzasadniający brak perspektywy społecznej z związanych z nią kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.2.	-
<b>4.3., 4.5., 4.6. W.AOTM</b>	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji przedstawiono wyniki w horyzoncie obserwacji tych badań klinicznych?	TAK	Opisane w rozdziale 3.2., 3.5. i 3.8.	-
<b>4.4. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono szczegółowe uzasadnienie przyjętej techniki analitycznej (w zakresie odniesienia do: wyników badań eksperymentalnych i/albo opracowań wtórnych, badań odnoszących się do efektywności praktycznej, opublikowanych analiz ekonomicznych, wymagań formalnych Ministra Zdrowia)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>4.4., 4.5., 4.6. W.AOTM</b>	Czy uzasadniono przyjęte punkty końcowe dotyczące wyników zdrowotnych analizy ekonomicznej (lata życia, QALY, liczba zdarzeń, czas wolny od zdarzenia itd.)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>4.4. W.AOTM</b>	Czy uzasadniono dobór parametrów użyteczności wraz z opisem metodologii ich uzyskania, opisem ich ograniczeń i wskazaniem źródła z którego pochodzą?	TAK	Rozdział 3.5., 12.1	-
<b>4.4.1. W.AOTM</b>	Czy zastosowano jedną metodę pomiaru użyteczności do oceny wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w analizie?	TAK	Rozdział 3.5., 12.1	-
<b>4.4.4. W.AOTM</b>	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono wartości średnie wraz z miarą rozrzutu dla: konsekwencji/wyników zdrowotnych, składowych kosztów (w podziale na kategorie kosztowe)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>4.4.4. W.AOTM</b>	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono konsekwencje zdrowotne w postaci QALY/LY oraz wartość współczynnika CUR/CER?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono uzasadnienie konieczności przeprowadzonego modelowania (np. zgodnie z sytuacjami opisanymi w rozdziale 4.5. Wytycznych)?	TAK	Rozdział 3.5.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono: strukturę modelu wraz z opisem i uzasadnieniem wyboru stanów zdrowotnych oraz wyniki oceny konwergencji modelowanego przebiegu leczenia z praktyką kliniczną?	TAK	Rozdział 3.5.	-

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy założenia modelu przetestowano w ramach analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.5. i 3.8.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy model opracowano przy użyciu powszechnie dostępnych narzędzi umożliwiających jego weryfikację?	TAK	Rozdział 3.5.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki z uwzględnieniem scenariuszy: optymistycznego oraz pesymistycznego (np. dla założeń związanych z ekstrapolacją)?	TAK	Rozdziały 3.5	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy w sytuacji wykorzystania modelu Markowa przedstawiono i uzasadniono wybór długości cyklu?	TAK	Rozdział 3.5.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy modelowanie przeprowadzono zgodnie z dobrą praktyką i wytycznymi krytycznej oceny modeli (zgodnie z tabelą 2. Wytycznych AOTM)?	TAK	Rozdziały 2.1. – 2.4. i 3.1. – 3.9.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy zamieszczono stwierdzenie na temat przeprowadzenia walidacji wewnętrznej?	TAK	Rozdział 6.1.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy przeprowadzono walidację zewnętrzną wyników modelowania (np. porównanie wyników modelowania z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań, czy wynikami badań uwzględnionych w modelowaniu)?	TAK	Rozdział 6.3.	-
<b>4.6. W.AOTM</b>	Czy uzasadniono wybór badań klinicznych których wyniki uwzględniono w analizie i czy oceniono dostępność badań odnoszących się do efektywności praktycznej (badań postmarketingowych, badań IV fazy, badań obserwacyjnych, okresu przedłużonej fazy otwartej badań eksperymentalnych, analiz rejestrów)?	TAK	Rozdział 2.4.	-
<b>4.6. W.AOTM</b>	Czy oddzielnie przedstawiono i oceniono wiarygodność danych o efektywności praktycznej (w tym danych od płatnika) i eksperymentalnej (jeżeli są dostępne)? Czy przeanalizowano wpływ źródła danych na wynik analizy?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.1. – 3.9.	-
<b>4.5., 4.6., 4.12. W.AOTM</b>	Czy uzasadniono wybór punktów końcowych uwzględnionych badań klinicznych (pierwszorzędowe punkty końcowe vs. drugorzędowe; istotne klinicznie vs. surogaty; związane z: kosztem, przeżyciem, jakością życia, itp.)?	TAK	Rozdziały 2.4.	-
<b>4.12. W.AOTM</b>	Czy jeżeli zaobserwowano rozbieżności we wnioskowaniu pomiędzy analizą kliniczną a analizą ekonomiczną (m.in. w zakresie różnego wnioskowania z badań dotyczących efektywności eksperymentalnej i badań odnoszących się do efektywności praktycznej) przedstawiono szczegółowe uzasadnienie obserwowanych różnic (uzasadnienie w oparciu o dowody naukowe lub o spójny wywód logiczny)?	TAK	Rozdział 2.4.	-



Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
<b>4.7. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono opis: procesu identyfikacji zasobów medycznych uwzględnionych w opracowaniu, procesu identyfikacji kosztu przypisanego zasobom, źródła informacji na temat tego kosztu oraz metody stosowanej przy ocenie kosztów (koszty ogólne/ mikrokoszty, zaplanowane badanie/ analiza rejestru/ analiza raportowanych kosztów z uwzględnieniem CPI itp.)?	TAK	Rozdział 3.6.	-
<b>4.7.2. W.AOTM</b>	Czy utratę produktywności szacowano metodą kosztów frykcyjnych w przypadku uwzględnienia kosztów pośrednich?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
<b>4.7.2. W.AOTM</b>	Czy koszt jednostkowy utraty produktywności związanej z płatną pracą określono w oparciu o wartość PKB na jednego pracującego mieszkańca i z uwzględnieniem korekty ze względu na krańcową produktywność?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
<b>4.8. W.AOTM</b>	Czy w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.7.	-
<b>4.9. W.AOTM</b>	Czy dane wraz z miarami rozrzutu przedstawiono w formie tabelarycznej, wraz z podaniem źródła danych?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
<b>4.9. W.AOTM</b>	Czy w analizie probabilistycznej zdefiniowano i uzasadniono rozkład zmiennych wejściowych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
<b>4.9. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono opis i uzasadniono metody gromadzenia i analizy danych? Czy formularze użyte do gromadzenia danych dołączono do raportu jako załączniki?	TAK	Rozdział 12.3.	-
<b>4.11.1. W.AOTM</b>	Czy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości i oceniono zakres niepewności uzyskanych wyników modelowania (np. zgodnie z 4.11.1. Wytycznych)?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
<b>4.11. W.AOTM</b>	Czy jeżeli przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości uzasadniono dobór i przedstawiono rozkłady zmiennych przypisane parametrom niepewnym?	TAK	Rozdział 3.8.	-
<b>4.11.1. W.AOTM</b>	Czy wyniki AW przedstawiono w postaci tabelarycznej i ewentualnie graficznej (wykres rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności, krzywa akceptowalności, wykres tornado, <i>cost disutility plane</i> )?	TAK	Rozdział 4.2.	-
<b>4.11.2. W.AOTM</b>	Czy w ramach PSA określono średnią i przedziały ufności wyników (np. 95%) lub przedstawiono je w inny sposób, np. za pomocą krzywej akceptowalności lub inkrementalnego zysku netto (ang. <i>net monetary benefit</i> , NMB)?	TAK	Rozdział 4.2.	-
<b>4.11.2. W.AOTM</b>	Czy wybór metod oceny niepewności wyników został opisany i uzasadniony?	TAK	Rozdziały 3.8.; 4.2.	-
<b>4.11.1. W.AOTM</b>	Czy w analizie wrażliwości: zidentyfikowano niepewne parametry, określono i uzasadniono zakres ich	TAK	Rozdziały 3.8.; 4.2.	-

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
	zmienności, obliczono główne wyniki analizy (wyniki zdrowotne oraz różnicę pomiędzy nimi, koszty całkowite oraz różnicę pomiędzy nimi, ICER/ICUR, CER/CUR)?			
<b>4.12. W.AOTM</b>	Czy ograniczenia i dyskusja są od siebie oddzielone?	TAK	Rozdziały 5., 7.	-
<b>4.12.1. W.AOTM</b>	Czy w ramach ograniczeń omówiono cechy samej analizy i dostępnych danych wejściowych oraz źródła niepewności tych danych, a także właściwości zakresu analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego? Czy odniesiono się do kwestii, czy analizę ekonomiczną wykonano na bazie danych o efektywności klinicznej, które osiągnęły istotność statystyczną?	TAK	Rozdział 5.	-
<b>4.13. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono i przedyskutowano ograniczenia przeprowadzonej analizy?	TAK	Rozdział 5.	-

<sup>a</sup> fragment tekstu Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] do którego odnoszą się wskazane pytania; AWA – pytania zaczerpnięte z analiz weryfikacyjnych AOTMiT; W.AOTM – dodatkowe pytania zgodności analizy z Wytycznymi AOTMiT z 2016 roku;

<sup>b</sup> numer rozdziału, tabeli, wykresu, strony umożliwiający identyfikację fragmentu(ów) analizy odnoszącego(ych) się do wskazanego zagadnienia.