



**Aspaveli (pegcetakoplan)  
w ramach programu lekowego B.96  
„Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH)**

**UZUPEŁNIENIE**

Kraków, luty 2023

**Odpowiedzi na uwagi do Analizy Klinicznej, Analizy Ekonomicznej oraz Analizy Wpływu na Budżet Płatnika w zakresie niespełnienia minimalnych wymagań stawianym raportom oceny technologii medycznych w Polsce (sygnatura pisma OT.4231.50.2022.TG.3) dla wniosku o objęcie refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego:**

- **Aspaveli (pegcetakoplan), roztwór do infuzji, 1080 mg, 1 fiolka, GTIN 07350031443295,**
- **Aspaveli (pegcetakoplan), roztwór do infuzji, 1080 mg, 8 fiolek, GTIN 07350031443301,**

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

**Uwaga 1.** „Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia). Tymczasem w analizach wnioskodawcy przyjęto nieaktualną cenę za 1 mg ekulizumabu. Wnioskodawca przyjął 59,10 zł za 1 mg ekulizumabu, podczas gdy dane NFZ z 2021 roku, aktualne na dzień złożenia wniosku, wskazują na 54,43 zł za 1 mg ekulizumabu (raport Agencji nr OT.4231.45.2022 dla produktu leczniczego Ultomiris, strona 23). Najbardziej aktualna cena pochodząca z bazy NFZ wynosi obecnie 53,8633 zł/mg. Zwracam się z uprzejmą prośbą o uwzględnienie aktualnej ceny w przedstawionym modelu.”

**Odpowiedź:** Analizy przedłożone Agencji wraz z wnioskiem o objęcie refundacją produktu leczniczego Aspaveli zostały przygotowane w lipcu 2022 roku; wniosek złożono pod koniec sierpnia 2022 roku. W ramach analiz uwzględniono dostępne źródła informacji pozwalające określić średni koszt zakupu komparatora w 2021 roku, tj.:

- 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) (referencja [83] analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet wnioskodawcy);
- 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> (referencja [84] analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet wnioskodawcy).

Dodatkowe informacje na temat kosztu jednostkowego komparatora pojawiły się dopiero we wrześniu 2022 roku i w październiku 2022 roku, czyli po dacie złożenia wniosku refundacyjnego.

Dostępne od września 2022 roku dane NFZ to:

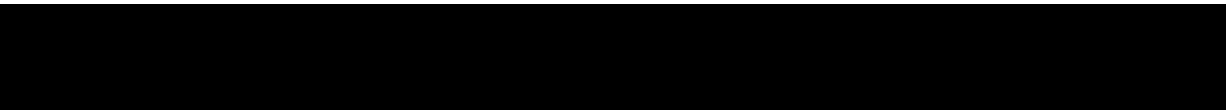
- Uchwała Nr 19/2022/IV z dnia 20-09-2022 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-192022iv,6608.html> (referencja [112] zaktualizowanych analiz ekonomicznej i wpływu na budżet wnioskodawcy);
- Raport refundacyjny z dnia 02-09-2022. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8256.html> (referencja [113] zaktualizowanych analiz ekonomicznej i wpływu na budżet wnioskodawcy).

Na podstawie ww. danych średni koszt 1 mg komparatora wyniósł 54,0519 PLN w I połowie 2022 roku. W październiku 2022 opublikowano dodatkowo szczegółową analizę danych NFZ dotyczącą programu B.96., która stanowiła podstawę uwagi zgłoszonej przez Agencję, tj.

- Materiały AOTMiT do zlecenia nr 97/2022 (Ultomiris), październik 2022. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7847-97-2022-zlc> (referencja [114] zaktualizowanych analiz ekonomicznej i wpływu na budżet wnioskodawcy).

W celu uwzględnienia najbardziej aktualnych źródeł danych do niniejszego pisma dołączono model oraz raporty z analiz: ekonomicznej, wpływu na budżet oraz racjonalizacyjnej zaktualizowane w zakresie:

- średniego kosztu zakupu przez szpital 1 mg komparatora (uwzględniono 53,8633 PLN);



Wnioskodawca przy uwzględnieniu nowych danych kosztowych komparatora zaktualizował swoją propozycję cenową.

**Uwaga 2.** „Zwracam się z prośbą o przedstawienie numerycznych wyników probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) oraz wykresu typu scatterplot. Przedstawienie wyłącznie krzywej akceptowalności nie jest wystarczające do oceny stabilności wyników analizy użyteczności kosztów. Ponadto PSA musi być dostępna dla analityków Agencji do weryfikacji i modyfikacji. W tym sensie przedstawione analizy nie wypełniają obowiązku opisanego w § 5. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia.”

**Odpowiedź:** W odpowiedzi na prośbę Agencji, dołączone do niniejszego pisma model i analiza ekonomiczna uwzględniają bardziej szczegółowe wyniki PSA, tj.:

- dodano wykres punktowy różnicy w kosztach i różnicy w QALY (model i raport z analizy ekonomicznej);
- w modelu dodano arkusz „PSA 2” pozwalający wygenerować wszystkie wyniki poszczególnych symulacji w obrębie PSA;
- w modelu dodano arkusz „PSA raport” w którym przedstawiono wszystkie wyniki symulacji opisanych w raporcie.

Na uwagę zasługuje fakt, że krzywa akceptowalności kosztów-użyteczności pozwala na określenie nieparametrycznego zakresu zmienności średniej wartości inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (prawdopodobieństwo opłacalności przy danej wysokości skłonności do zapłaty za dodatkowy efekt wskazuje na percentyl rozkładu inkrementalnego współczynnika). W analizie przedłożonej Agencji przedstawiono tabelkę z zakresem zmienności poszczególnych punktów końcowych analizy określonych w PSA (średnia i 95% CI) oraz pod postacią krzywych akceptowalności kosztów-użyteczności. Co więcej w modelu przedstawiono dodatkowe miary rozrzutu (IQR).

Mając na celu funkcjonalność modelu, wersja przedłożona Agencji uwzględniała PSA przeprowadzoną bez drukowania wyników poszczególnych symulacji do arkusza. Dane te były jednak dostępne w wirtualnych tabelach w trakcie przeprowadzenia procedury VBA, a kod VBA (procedury formularza „awCUA”, głównie „UserForm\_Activate”) wyraźnie wskazuje, że nie były one poddawane żadnej manipulacji. Wyniki PSA zaraportowano zgodnie z Wytycznymi HTA Agencji, tj. pod postacią tabelki z zakresem zmienności wszystkich podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej oraz pod postacią wykresów.

**Uwaga 3.** „W odniesieniu do aktualności analiz proszę również o uwzględnienie danych przedstawionych w rozdziale 3.3. opracowania OT.4231.45.2022 w zakresie potencjału populacji docelowej (dane w tabeli 10) oraz charakterystyki populacji leczonej w programie B.96 (tabela 12). W szczególności proszę zwrócić uwagę na liczby pacjentów z modyfikacją i dyskontynuacją stosowania ekulizumabu.”

**Odpowiedź:** Dołączone do niniejszego pisma model i analizy uwzględniają informacje z opracowania OT.4231.45.2022 (referencja [114] zaktualizowanych analiz).

W oparciu o informacje z ww. dokumentu:

- w analizie podstawowej (analiza ekonomiczna i analiza wpływu na budżet) uwzględniono dane dotyczące odsetka pacjentów z modyfikacją dawki ekulizumabu na poziomie 62,1% (zgodnie z analizą przedstawioną w OT.4231.45.2022). Mając na uwadze charakter analizowanej populacji pacjentów (suboptymalnie leczeni, co przejawia się niedokrwistością) przyjęto, że wszyscy ci pacjenci będą mieli zmniejszony interwał pomiędzy kolejnymi dawkami ekulizumabu. Tym samym zmodyfikowano scenariusz „DSA 25” analizy wrażliwości dla analizy ekonomicznej oraz scenariusz „SA 27” analizy wrażliwości dla analizy wpływu na budżet (w ramach tych scenariuszy uwzględniono dane z badania PEGASUS);
- w analizie podstawowej (analiza ekonomiczna i analiza wpływu na budżet) uwzględniono odsetek rozliczania podania ekulizumabu zgodnie z analizą przedstawioną w OT.4231.45.2022 (80,1% hospitalizacja jednodniowa; 15,92% porada ambulatoryjna; u pozostałych – inne produkty rozliczeniowe). Średni, wypadkowy koszt podawania ekulizumabu określono na poziomie 423,96

PLN (w gronie wybranych produktów rozliczeniowych 83,4% stanowiła hospitalizacja jednodniowa oraz 16,6% - porada ambulatoryjna);

- do analizy wrażliwości dla analizy wpływu na budżet dodano scenariusz „SA 45” uwzględniający roczne ryzyko dyskontynuacji ekulizumabu określone na podstawie danych przedstawionych w OT.4231.45.2022 (10,3% rocznie na podstawie danych tabeli 12 opracowania OT.4231.45.2022).

Analiza podstawowa analizy wpływu na budżet nie została zmieniona w oparciu o dane przedstawione w opracowaniu OT.4231.45.2022. Co więcej uznano, że dane te potwierdzają założenia i wyniki obliczeń w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy. Na uwagę zasługuje fakt, że w ramach ekstrapolacji wnioskodawcy uwzględniono również informacje od ekspertów klinicznych z Polski świadczące, że od 11 do 15 pacjentów leczonych ekulizumabem w chwili obecnej uczestniczy w badaniach klinicznych (pacjenci przeszli na leczenie eksperymentalne z przyczyny przerwania realizacji programu B.96.). Możliwe jest zdarzenie, że przerwanie leczenia u tych pacjentów (z przyczyn niezależnych od wyników leczenia) powoduje zawyżone estymacje ryzyka dyskontynuacji na podstawie danych z opracowania OT.4231.45.2022.

W opracowaniu OT.4231.45.2022 wskazano, że do zmiany leczenia ekulizumabem na rawulizumab kwalifikowałoby się 18 pacjentów w 2021 roku (31% ogółem). Odpowiada to zarówno założeniom analizy wnioskodawcy (32,5% pacjentów z niedokrwistością anemią) jak i wynikom analizy (18 pacjentów rozpoczynających leczenie wnioskowaną technologią w 1. roku refundacji).

Co więcej prognozy wnioskodawcy (wariant prawdopodobny analizy podstawowej) opracowane na podstawie danych NFZ z lat 2018 – 2021 zdają się być potwierdzone przez dostępne obecnie dane dotyczące liczebności pacjentów w programie B.96. w I połowie 2022 roku (58 pacjentów).

Na podstawie przedstawionych powyżej informacji uznano, że zidentyfikowane nowe źródła informacji na temat liczebności populacji pacjentów w programie B.96. (opracowanie OT.4231.45.2022 oraz uchwała Rady NFZ za II kwartał 2022 roku – referencje [112] i [114] analiz dołączonych do niniejszego pisma) potwierdzają założenia i wyniki oceny liczebności populacji docelowej wnioskodawcy.

**Uwaga 4.** „Dodatkowo pragnę przekazać, że w dniu 28.10.2022 r. zmianie uległa wysokość progu użyteczności kosztowej. Nowa wysokość progu wynosi 175 926 zł (Komunikat Prezesa AOTMiT). Uprzejmie proszę o aktualizację oszacowanych cen progowych.”

**Odpowiedź:** W odpowiedzi na prośbę Agencji, dołączone do niniejszego pisma model i analiza ekonomiczna uwzględniają aktualny próg opłacalności.

Podsumowując, model w skoroszycie MS Excel, analiza ekonomiczna, analiza wpływu na budżet oraz analiza racjonalizacyjna zostały zaktualizowane w zakresie przedstawionym w niniejszym piśmie. Aktualizacje danych wejściowych modelu spowodowały zmianę wszystkich wyników analiz.