



IGNORANTIA NOCET

Actimodan® (modafinil) w leczeniu dorosłych chorych na nadmierną senność związaną z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

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

Przygotowano dla:
AFLOFARM Farmacja Polska Sp. z o. o.

Warszawa, 9.12.2024 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

Analiza ekonomiczna została zaktualizowana 9.12.2024 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.0.17.2024.7.AKP z dnia 20 listopada 2024 r. Pierwotnie analiza została zakończona 10 września 2024 r.

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

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

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy AFLOFARM Farmacja Polska Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

| | |
|--|-----------|
| Indeks skrótów | 6 |
| Streszczenie | 7 |
| 1. Cel i zakres analizy ekonomicznej..... | 12 |
| 2. Strategia analityczna..... | 13 |
| 3. Perspektywa | 14 |
| 4. Technika analityczna..... | 15 |
| 5. Ocena wyników zdrowotnych..... | 17 |
| 5.1. Skuteczność kliniczna | 17 |
| 5.2. Profil bezpieczeństwa..... | 19 |
| 6. Modelowanie..... | 21 |
| 6.1. Struktura modelu..... | 21 |
| 6.2. Horyzont czasowy w modelu | 22 |
| 6.3. Dyskontynuacja leczenia..... | 23 |
| 6.4. Śmiertelność | 24 |
| 6.5. Dyskontowanie..... | 25 |
| 6.6. Jakość życia w modelu..... | 25 |
| 7. Analiza kosztów..... | 27 |
| 7.1. Koszt leków..... | 28 |
| 7.1.1. Dawkowanie leków..... | 29 |
| 7.1.2. Ceny leków | 31 |

| | |
|---|-----------|
| 7.2. Całkowity koszt różniący | 31 |
| 8. Założenia i dane wejściowe | 36 |
| 9. Wyniki analizy | 40 |
| 9.1. Analiza minimalizacji kosztów | 40 |
| 9.2. Analiza CUR | 41 |
| 9.3. Zestawianie kosztów i konsekwencji | 42 |
| 10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy | 43 |
| 10.1. Analiza wartości skrajnych i analiza scenariuszy | 43 |
| 11. Wielokierunkowa analiza wrażliwości | 51 |
| 12. Walidacja modelu | 52 |
| 12.1. Walidacja wewnętrzna | 52 |
| 12.2. Walidacja konwergencji | 54 |
| 12.3. Walidacja zewnętrzna | 57 |
| 13. Ograniczenia i założenia | 58 |
| 14. Podsumowanie i wnioski końcowe | 60 |
| 15. Dyskusja | 62 |
| 16. Załączniki | 64 |
| 16.1. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą | 64 |
| 16.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych | 64 |
| 16.1.2. Strategia wyszukiwania | 65 |
| 16.1.3. Selekcja badań | 66 |

| | |
|--|-----------|
| 16.1.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy | 68 |
| 16.1.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych..... | 68 |
| 16.2. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> | 69 |
| 17. Spis tabel | 72 |
| 18. Spis rysunków | 74 |
| 19. Bibliografia..... | 75 |

Indeks skrótów

| Skrót | Rozwinięcie |
|--------|---|
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| b.d. | brak danych |
| CCA | ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji |
| CEA | ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności |
| CGI-C | ang. <i>Clinical Global Impression – Change</i> – skala ogólnego wrażenia poprawy klinicznej |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CI | ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności |
| CMA | ang. <i>cost-minimisation analysis</i> – analiza minimalizacji kosztów |
| CUR | ang. <i>cost-utility ratio</i> - współczynników kosztów-użyteczności |
| EDS | ang. <i>excessive daytime sleepiness</i> – nadmierna senność w ciągu dnia |
| EQ-5D | ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach |
| ESS | ang. <i>Epworth Sleepiness Scale</i> – Skala Senności Epworth |
| GBP | ang. <i>British Pound</i> - funt brytyjski |
| HTA | ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych |
| MET | metylofenidat |
| MOD | modafinil |
| MWT | ang. <i>Maintenance of Wakefulness Test</i> – Test Wielokrotnego Pomiaru Utrzymania Czuwania |
| MZ | Minister Zdrowia |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NICE | ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych |
| PICO | ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe |
| PIT | pitolisant |
| PKB | produkt krajowy brutto |
| PLN | polski złoty |
| PRISMA | ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz |
| QALY | ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość |
| PGO | ang. <i>Patient Global Opinion on Efficacy</i> – skala ogólnej opinii chorego na temat skuteczności |
| RMSE | ang. <i>root mean square error</i> - średni błąd kwadratowy |
| SD | ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe |
| SEK | korona szwedzka |

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce modafinilu (Actimodan®) w leczeniu dorosłych chorych na nadmierną senność związaną z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji.

Wskazana populacja chorych doświadcza wielu niedogodności w sferze zawodowej, funkcjonowaniu społecznym oraz w relacjach rodzinnych. Chorzy często tracą zatrudnienie z powodu obniżonej produktywności, a ich codzienna aktywność jest ograniczona; m.in. chorzy nie powinni, ze względów bezpieczeństwa, kierować pojazdami ani obsługiwać maszyn. Chorzy na narkolepsję są w znacznym stopniu obciążeni chorobami współtowarzyszącymi, m.in. depresją. Brakuje ponadto zdefiniowanych standardów postępowania i istnieje duża niezaspokojona potrzeba chorych na wprowadzenie skutecznej terapii.

METODYKA

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w aptece na receptę i wydawany będzie świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie modafinil porównano z komparatorami wskazanymi w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. metylofenidatem oraz pitolisantem.

Z uwagi na niewykazanie statystycznie istotnych różnic w skuteczności ocenianej interwencji względem uwzględnionych komparatorów, zdecydowano o przeprowadzeniu analizy ekonomicznej techniką minimalizacji kosztów (CMA, ang. *cost minimisation analysis*), polegającą na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatorów przy braku różnic w wynikach zdrowotnych. Zastosowanie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań* (Art. 5. ust. 3.).

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych opracowano model Markowa. W modelu Markowa uwzględniono dane kosztowe oraz komparatory odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny

obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących). Ze względu na brak dowodów świadczących o różnicach, pomiędzy porównywanymi interwencjami, w zakresie diagnostyki i monitorowania chorych, kosztów podawania leków, stosowania leków przeciwdepresyjnych (uzupełniających terapię chorych na nadmierną senność) oraz częstości występowania zdarzeń niepożądanych, w analizie postanowiono uwzględnić wyłącznie koszt leków.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w rocznym horyzoncie czasowym. Z uwagi na fakt, że nie wszystkie uwzględniane komparatory są terapiami finansowanymi obecnie przez płatnika publicznego, właściwą perspektywą do interpretacji uzyskanych wyników analizy jest perspektywa wspólna.

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

WYNIKI

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej CMA

Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy wspólnej

Średni koszt (wynikający z całkowitych kosztów różniących leczenia) ponoszony z perspektywy wspólnej na leczenie jednego dorosłego chorego, na nadmierną senność związaną z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji, lekiem Actimodan® wynosi XXXXXXXXXX, przy kosztach całkowitych stosowania komparatorów wynoszących:

- ⊕ XXXXXXXXXX dla metylofenidatu;
- ⊕ XXXXXXXXXX dla pitolisantu.

Koszty inkrementalne, w przypadku terapii modafinilem, wynoszą:

- ⊕ 2 756,31 PLN dla porównania z metylofenidatem;
- ⊕ -4 702,57 PLN dla porównania z pitolisantem.

Progowe wartości cen zbytu netto za opakowania leku Actimodan® 100 mg, 30 szt. / Actimodan® 100 mg, 100 szt. przy których inkrementalny koszt całkowity leczenia jest równy zero:

- ⊕ wynoszą [REDACTED] dla porównania z metylofenidatem;
- ⊕ wynoszą [REDACTED] dla porównania z pitolisantem.

Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego

Średni koszt (wynikający z całkowitych kosztów różniących leczenia) ponoszony z perspektywy płatnika publicznego na leczenie jednego dorosłego chorego, na nadmierną senność związaną z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji, lekiem Actimodan® wynosi [REDACTED] PLN, przy kosztach całkowitych stosowania komparatorów wynoszących:

- ⊕ [REDACTED] dla metylofenidatu;
- ⊕ [REDACTED] dla pitolisantu.

Koszty inkrementalne, w przypadku terapii modafinilem, wynoszą:

- ⊕ 3 697,40 PLN dla porównania z metylofenidatem;
- ⊕ -4 706,92 PLN dla porównania z pitolisantem.

Progowe wartości cen zbytu netto za opakowania leku Actimodan® 100 mg, 30 szt. / Actimodan® 100 mg, 100 szt. przy których inkrementalny koszt całkowity leczenia jest równy zero:

- ⊕ nie istnieją dla porównania z metylofenidatem;
- ⊕ wynoszą [REDACTED] dla porównania z pitolisantem.

Wyniki analizy wrażliwości

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy wskazują, że największy wpływ na wyniki porównania modafinilu z komparatorami mają następujące parametry/scenariusze:

- ⊕ w porównaniu z metylofenidatem (zmiana kosztów inkrementalnych w perspektywie płatnika publicznego; perspektywie wspólnej):
 - ⊕ maksymalna (400 mg) dawka dobową modafinilu [REDACTED]
 - ⊕ nieuwzględnienie dyskontynuacji leczenia [REDACTED]

- ⊕ minimalna ([REDACTED]) dawka dobową modafinilu [REDACTED]
- ⊕ 100% *compliance* modafinilu [REDACTED]
- ⊕ alternatywne krzywe dyskontynuacji leczenia [REDACTED]
- ⊕ w porównaniu z pitolisantem (zmiana kosztów inkrementalnych w perspektywie płatnika publicznego; perspektywie wspólnej):
 - ⊕ maksymalne dawkowania pitolisantu od 2 tygodnia leczenia [REDACTED]
 - ⊕ maksymalna (400 mg) dawka dobową modafinilu [REDACTED]
 - ⊕ alternatywne krzywe dyskontynuacji leczenia [REDACTED]
 - ⊕ nieuwzględnienie dyskontynuacji leczenia [REDACTED]
 - ⊕ 100% *compliance* modafinilu [REDACTED]

Zmiana któregokolwiek z pozostałych parametrów i scenariuszy wpływa na koszt inkrementalny w stopniu mniejszym niż 10% (we wszystkich analizowanych perspektywach i porównaniach).

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W ramach niniejszej analizy wykazano, że koszty leczenia z zastosowaniem modafinilu są, zarówno w perspektywie płatnika publicznego, jak i perspektywie wspólnej, [REDACTED] od kosztów leczenia z zastosowaniem pitolisantu. Terapia pitolisantem cechuje się porównywalną skutecznością kliniczną co terapia modafinilem; w badaniu *HARMONY I* wykazano brak istotności statystycznej dot. przewagi pitolisantu nad modafinilem w pierwszorzędownym punkcie końcowym (wynik w skali ESS), co skutkowało odrzuceniem hipotezy *non-inferiority*.

W ramach niniejszej analizy wykazano, że koszty leczenia z zastosowaniem modafinilu są, zarówno w perspektywie płatnika publicznego, jak i perspektywie wspólnej, [REDACTED] od kosztów leczenia z zastosowaniem metylofenidatu.

Należy jednak wziąć pod uwagę fakt, że metylofenidat nie jest obecnie finansowany przez płatnika publicznego we wnioskowanym wskazaniu a chory zmuszony jest do samodzielnego zakupu leku. Ponadto, odnalezione w ramach *Analizy klinicznej* badanie *Reinish 1995* wskazuje na skuteczność kliniczną modafinilu w kontekście m.in. redukcji nasilenia objawów narkolepsji oraz redukcji nadmiernej senności w ciągu dnia mierzonej skalą ESS, przy niewykazaniu istotnych statystycznie różnic w ocenie zmian (względem wartości początkowych) dla parametrów snu w przypadku terapii metylofenidatem. Może to świadczyć

o przewadze modafinilu nad metylofenidatem w skuteczności klinicznej, co jednak nie było możliwe do uchwycenia w niniejszej analizie ze względu na ograniczone dane; stąd decyzja o zrównaniu skuteczności klinicznej modafinilu i metylofenidatu skutkująca przeprowadzeniem analizy minimalizacji kosztów, zamiast analizy kosztów-użyteczności. Dodatkowo metylofenidat cechuje się gorszym, niż modafinil, profilem bezpieczeństwa. Stosowanie metylofenidatu wiąże się z ryzykiem wystąpienia zaburzeń psychicznych oraz poważnych działań niepożądanych, m.in. ze strony układu sercowo-naczyniowego i układu nerwowego, przy akceptowanym profilu bezpieczeństwa modafinilu. Często terapia metylofenidatem powoduje u chorych rozwój tolerancji na lek, co zwiększa prawdopodobieństwo nadużywania leku i w konsekwencji zwiększa ryzyko rozwoju uzależnienia, prowadzącego do przedawkowania, a nawet zgonu. [REDAKTOWANE]

Narkolepsja jest rzadką, przewlekłą chorobą istotnie wpływającą na codzienne funkcjonowanie chorych i ich jakość życia. Jej główne objawy – nadmierna senność w ciągu dnia oraz, w przypadku niektórych chorych, katapleksja i/lub zaburzony sen nocny – powodują znaczne ograniczenie w sferze socjalnej (epizody katapleksji wyzwalane są przez subiektywne, związane z emocjami bodźce) oraz zawodowej (nadmierna senność w ciągu dnia ogranicza aktywność chorych). Redukcja powyższych objawów stanowi główny cel terapeutyczny w leczeniu narkolepsji, umożliwiając chorym prawidłowe funkcjonowanie w społeczeństwie. Choroba, niezrozumiana przez społeczeństwo, przyczynia się do stygmatyzacji chorych.

Finansowanie modafinilu u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu nadmiernej senności związanej z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji, oraz przyczyni się do poprawy jakości życia chorych.

Biorąc pod uwagę rzadkie wskazanie do stosowania leku Actimodan®, wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność leczenia oraz stosunkowo niski koszt terapii, względem jedyne refundowanego obecnie leku we wnioskowanym wskazaniu (pitolisantu), finansowanie modafinilu z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce modafinilu (Actimodan®) w leczeniu dorosłych chorych na nadmierną senność związaną z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji.

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

Populacja:

- ⊗ chorzy na nadmierną senność związaną z narkolepsją
 - ⊗ bez katapleksji,
 - ⊗ z katapleksją (bez zaburzonego snu nocnego) lub
 - ⊗ z katapleksją i zaburzonym snem nocnym
- w wieku ≥18. r.ż.

Interwencja:

- ⊗ modafinil (MOD).

Komparatory:

- ⊗ metylofenidat (MET);
- ⊗ pitolisant (PIT).

Wyniki:

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

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu dorosłych chorych na nadmierną senność związaną z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji [*Analiza kliniczna*].

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

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na wykonanym od podstaw modelu (model wykonany *de novo*), w którym uwzględniono koszty leczenia wybranymi terapiami, w tym terapii modafinilem (terapia technologią wnioskowaną), metylofenidatem oraz pitolisantem, które zgodnie z *Analizą problemu decyzyjnego* stanowią aktualną praktykę kliniczną w Polsce w leczeniu chorych na nadmierną senność związaną z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji. W celu oszacowania wyników zdrowotnych związanych z uwzględnionymi terapiami posłużono się badaniem *Cambren-Mellot 2022*.

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

3. Perspektywa

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

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

4. Technika analityczna

Zgodnie z *Analizą kliniczną* nie odnaleziono jakichkolwiek badań bezpośrednich oraz pośrednich, które wskazywałyby na znaczące różnice w efektach zdrowotnych czy istotnie niższą skuteczność wnioskowanej interwencji względem komparatorów. Biorąc pod uwagę ten fakt oraz opierając się na art. 5 ust. 3 *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*, zdecydowano się jedynie na przedstawienie oszacowania różnicy kosztów stosowania porównywanych technologii medycznych. Zastosowana została technika analityczna minimalizacji kosztów (CMA) polegająca na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora przy braku różnic w wynikach zdrowotnych.

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*. Ponadto takie podejście jest rozwiązaniem konserwatywnym, gdyż nie wykazano przewagi komparatorów nad modafinilem w kontekście nadmiernej senności w ciągu dnia oceniana na podstawie skali ESS, częstości występowania epizodów katapleksji oraz czujności oceniana na podstawie testu MWT [Analiza kliniczna] ani w kontekście jakości życia chorych (Analiza konwergencji, rozdział 12.2.).

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CMA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero.

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

Ponadto, zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej nad komparatorem refundowanym w danym wskazaniu, tj. pitolisantem¹, obliczono wartości współczynników kosztów-użyteczności (CUR), tj. koszty uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY) dla wnioskowanej technologii

¹ W związku z tym, że metylofenidat nie jest finansowany w Polsce w analizowanym wskazaniu, w niniejszej analizie odstąpiono od oszacowania wartości współczynników CUR w przypadku tego komparatora

oraz pitolisantu, a także skalkulowano cenę zbytu netto technologii wnioskowanej w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

5. Ocena wyników zdrowotnych

W kontekście oceny wyników zdrowotnych wykonano jedynie zestawienie wyników badań klinicznych, które ma głównie charakter opisowy, lecz nie wpływa na modelowanie w analizie ekonomicznej, ze względu na wybór techniki analitycznej.

Skuteczność i bezpieczeństwo porównania MOD i PIT w leczeniu dorosłych chorych na nadmierną senność związaną z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji, oceniono na podstawie randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania *HARMONY I* [Dauvilliers 2013].

W celu porównania MOD i MET wykonano zestawienie wyników na podstawie publikacji *Reinish 1995*, uzupełnionej o dane dot. bezpieczeństwa z publikacji *Kallweit 2017* oraz *FDA Ritalin® label*.

5.1. Skuteczność kliniczna

Porównanie z pitolisantem

Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *HARMONY I* stanowiła zmiana w nadmiernej senności w ciągu dnia oceniana na podstawie skali ESS w 8. tygodniu badania. Średnia (95% CI) różnica dla porównania PIT vs MOD wyniosła 0,12 (-2,5; 2,7), co świadczy o braku istotności statystycznej i odrzuceniu hipotezy *non-inferiority*² (p-value = 0,250), jednakże autorzy badania odrzucenie hipotezy *non-inferiority* uzasadniają niewielką liczbą chorych uczestniczących w badaniu. Warto zaznaczyć, że mimo odrzucenia hipotezy *non-inferiority* średnia redukcja wyniku w skali ESS względem wartości początkowych w 8. tygodniu badania była zbliżona w grupie MOD oraz PIT i wyniosła -6,9 w grupie MOD oraz -5,8 w grupie PIT.

Ponadto, zgodnie z informacjami przedstawionymi w *EMA AR 2015* dodatkowa analiza z sześciu randomizowanych badań dla MOD oraz z badania *HARMONY I* wykazała, że wpływ MOD oraz PIT na leczenie EDS jest porównywalny.

² Margines dla hipotezy *non-inferiority* (ang. *non-inferiority margin*) określono jako 2 punkty w skali ESS

Również w badaniu *HARMONY I* w przypadku pozostałych punktów końcowych oceniających wpływ PIT oraz MOD na objawy związane z EDS w obu grupach obserwowano porównywalną poprawę. W grupie MOD obserwowano większą poprawę w zakresie czujności ocenianej w teście MWT.

W obu grupach zaobserwowano także poprawę w skali CGI-C w 8. tygodniu badania. Odsetek chorych z poprawą wyniku w skali CGI-C dla domeny oceniającej katapleksję był porównywalny w obu grupach, natomiast dla domeny oceniającej EDS był wyższy w grupie MOD niż w grupie PIT, jednak różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Poprawę wyniku wg skali PGO odnotowano u tego samego odsetka chorych (85,7%) w obu grupach.

W badaniu *HARMONY I* również jakość życia w 8. tyg. badania uległa poprawie względem wartości początkowych oraz była porównywalna w obu grupach.

Porównanie z metylofenidatem

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących MOD względem MET. Poszukiwano zatem badań pierwotnych umożliwiających wykonanie pośredniego porównania skuteczności terapii MOD vs MET. Zidentyfikowano tylko jedno badanie – *Reinish 1995*, na podstawie którego możliwe było wykonanie zestawienia wyników dla analizowanej interwencji i MET.

W badaniu *Reinish 1995* autorzy publikacji nie zastosowali skali ESS w ocenie nadmiernej senności w ciągu dnia. Zaprezentowano natomiast zmiany wyników względem wartości początkowych dla parametrów snu, m.in. poszczególnych stadiów snu na godzinę, latencji snu czy ogólnym czasie trwania snu, wydajności snu. Terapia MET nie wykazała istotnych statystycznie różnic w ocenie zmian względem wartości początkowych dla parametrów snu.

Udowodniono, że w przypadku terapii MOD u większości chorych raportowano znaczną redukcję nasilenia objawów narkolepsji ocenianych w skali CGI-C. Odsetek chorych z bardzo dużą lub dużą poprawą w 40. tygodniu badania wyniósł 58,0%. W badaniu *Reinish 1995* autorzy publikacji nie zastosowali skali CGI-C, możliwe było jednak przedstawienie stopnia nasilenia objawów choroby, w tym EDS, analizowanych na podstawie subiektywnej oceny chorych. Wyniki badania wskazują, że u 4 (57,1%) chorych odnotowano poprawę stopnia nasilenia objawów narkolepsji, natomiast u 3 (42,9%) z 7 chorych zaobserwowano brak zmian lub pogorszenie w EDS.

Dodatkowo, w badaniu *Reinish 1995* analizowano wpływ terapii MET na wybrane objawy narkolepsji (subiektywna ocena przez chorych), takie jak epizody katapleksji, halucynacje, paraliż przysenny, nocne przebudzenia, nastrój, ogólna ocena stanu zdrowia, a także ocenę czujności chorych, czego nie wykonano w badaniu dla MOD, przez co niemożliwe było zestawienie wyników umożliwiających porównanie obu terapii.

Podsumowanie

Przedstawione dowody świadczą o **porównywalnej skuteczności klinicznej modafinilu i pitolisantu**. Leczenie modafinilem jest natomiast **korzystniejsze w porównaniu z metylofenidatem**, nie jest to jednak podparte dowodami z porównania bezpośredniego modafinilu i metylofenidatu.

Biorąc pod uwagę powyższe wyniki zasadnym jest stosowanie leku Actimodan® w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną metodę leczenia chorych na nadmierną senność związaną z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji.

5.2. Profil bezpieczeństwa

Na podstawie badań włączonych do *Analizy klinicznej* wykazano, iż modafinil charakteryzuje akceptowalny profil bezpieczeństwa. W badaniach nie stwierdzono poważnych zagrożeń związanych z bezpieczeństwem terapii, a zidentyfikowane zdarzenia niepożądane można często kontrolować poprzez indywidualne dostosowanie dawki leku.

Porównanie z pitolisantem

Na podstawie badania *HARMONY I* stwierdzono, że profil bezpieczeństwa MOD i PIT jest łagodny, w badaniu odnotowano niewielką liczbę działań niepożądanych w obu grupach. Odnotowano 5 (15,2%) przypadków w grupie MOD i 1 (3,2%) przypadek³ w grupie PIT. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

³ W tekście publikacji *Dauvilliers 2013* odnotowano rozbieżności względem danych zamieszczonych w Tabeli 3., które wskazują, iż odnotowano ciężkie zdarzenia niepożądane, natomiast w tekście informacje wskazują, iż były to działania niepożądane (ang. *treatment-related*) o ciężkim stopniu nasilenia; przyczyna rozbieżności nie jest znana

Ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane odnotowano u porównywalnego odsetka chorych w obu grupach, a różnica między grupami nie była znamieną statystycznie. W obu grupach najczęstszym zdarzeniem niepożądanym był ból głowy. Różnicę istotną statystycznie na korzyść MOD odnotowano w przypadku nieprawidłowego poziomu eozynofiliów. Zespół odstawienia podobny do objawów występujących po odstawieniu amfetaminy odnotowano jedynie u 3 (9,1%) chorych w grupie MOD.

Porównanie z metylofenidatem

Na podstawie badania *Reinish 1995* przeprowadzono zestawienie wyników, umożliwiające wnioskowanie na temat bezpieczeństwa MOD względem MET. Zdarzenia niepożądane w czasie leczenia MOD były zazwyczaj łagodne lub umiarkowane, a najczęstszym raportowanym działaniem niepożądanym związanym lub niezwiązanym z leczeniem był ból głowy. Stosowanie MET wiąże się natomiast z ryzykiem wystąpienia poważnych działań niepożądanych. W badaniu *Reinish 1995* nie przedstawiono szczegółowych danych na temat bezpieczeństwa MET. Jednakże na podstawie publikacji *Kallweit 2017* oraz dokumentu *FDA Ritalin® label* wykazano, że terapia MET związana jest z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego, nerwowego, czy zaburzeń psychicznych. Często rozwija się także tolerancja na lek. Możliwość nadużywania leku i rozwoju uzależnienia ma szczególnie ważne znaczenie, gdyż nadużywanie MET może skutkować jego przedawkowaniem, a nawet zakończyć się zgonem. Ponadto, możliwość rozwoju tolerancji na lek ogranicza przewlekłe stosowanie MET.

Podsumowanie

Przedstawione dowody świadczą o **porównywalnym profilu bezpieczeństwa modafinilu i pitolisantu**, natomiast **leczenie modafinilem jest korzystniejsze w porównaniu z metylofenidatem** w kontekście działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego, nerwowego, zaburzeń psychicznych, jak również w kontekście ryzyka uzależnienia od leku i przedawkowania.

Stosunek korzyści do ryzyka leku Actimodan® stosowanego u chorych na nadmierną senność związaną z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji uznano za korzystny.

6. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania modafinilu względem komparatorów uwzględnionych w rozpatrywanym wskazaniu skonstruowano niejednorodny model Markowa. Na podstawie danych z badań włączonych do *Analizy klinicznej* stwierdzono, że zarówno prawdopodobieństwo przerwania terapii oraz prawdopodobieństwo śmierci chorego nie są stałe w czasie. W obliczu tego faktu uznano, że znacznie bardziej wiarygodnym będzie wykorzystanie modelu niejednorodnego, a więc takiego, w którym macierz prawdopodobieństw przejścia nie jest stała, lecz zależy od czasu, jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego.

6.1. Struktura modelu

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

Model wykonano w 52-tygodniowym horyzoncie czasowym. Długość horyzontu czasowego przyjęto na podstawie zaleceń zawartych w *Wytycznych AOTMiT* zgodnie z którymi „w przypadku gdy analiza ekonomiczna ma charakter minimalizacji kosztów i koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych są stałe w czasie, można przyjąć jednostkową długość horyzontu czasowego, np. 1 rok”. Ponadto w ramach analizy przyjęto, że chorzy przyjmują porównywane technologie przy uwzględnieniu tej samej krzywej dyskontynuacji leczenia, w związku z czym względne różnice w kosztach stosowania wnioskowanej technologii oraz komparatora ujawniające się w pierwszym roku leczenia, w podobnych proporcjach będą odnotowywane także w kolejnych latach leczenia.

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel.

Zgodnie ze specyfiką analizowanego problemu zdrowotnego oraz porównywanych technologii medycznych w modelu pacjent przyjmuje określoną przez lekarza dawkę leku. W przypadku pitolisantu, zgodnie z dawkowaniem opisanym w rozdziale 7.1.1, dawkowanie leku jest uzależnione od odpowiedzi oraz zgodne ze schematem stopniowego zwiększania dawki w

cotygodniowych interwałach. Dlatego też horyzont czasowy w modelu został podzielony na tygodniowe cykle.

Zmiana pomiędzy stanami zachodzić mogła w cyklach tygodniowych w horyzoncie 52-tygodniowym (52 cykle modelu). Zdarzenia, takie jak dyskontynuacja leczenia albo zgon, mogły nastąpić w dowolnym momencie poza końcem cyklu. Aby to uwzględnić, zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, w modelu zastosowano korektę połowy cyklu. Każdorazowo wyznaczano liczbę chorych na początku danego cyklu i po jego zakończeniu oraz wyznaczono średnią liczbę tych chorych. Korekta polegała na uwzględnieniu kosztu i jakości życia nie dla liczby chorych na początku danego cyklu a dla obliczonej średniej.

Charakterystykę wyjściową chorych – wiek 37,5 lat, odsetek płci żeńskiej 45,7% - uwzględniono w modelu na podstawie badania klinicznego *HARMONY I*.

W analizie uwzględniono, że miarą wyniku zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY).

6.2. Horyzont czasowy w modelu

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku gdy analiza ekonomiczna ma charakter minimalizacji kosztów i koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych są stałe w czasie⁴, można przyjąć jednostkową długość horyzontu czasowego, np. 1 rok.

W ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię medyczną z metylofenidatem. Natomiast w przypadku badań klinicznych w porównaniu z pitolisantem horyzont czasowy badania nie przekraczał 8 tygodni.

⁴ jedynie w przypadku terapii pitolisantem przyjęto inny koszt terapii w pierwszym tygodniu leczenia względem kolejnych tygodni leczenia

W związku z powyższym, jak również faktem stałych kosztów stosowania technologii medycznych, horyzont czasowy analizy został określony jako równy 52 tygodnie.

6.3. Dyskontynuacja leczenia

W wykonanym modelu uwzględniono możliwość przerywania leczenia porównywanymi technologiami przez chorego. Ze względu na zastosowanie techniki analitycznej CMA, w której efekty zdrowotne wszystkich terapii są z założenia jednakowe, uznano, że w analizie podstawowej należy uwzględnić proporcjonalną dyskontynuację chorych w przypadku porównywanych terapii, a zatem wykorzystać tę samą krzywą dyskontynuacji w przypadku wszystkich technologii medycznych.

Krzywe dyskontynuacji leczenia otrzymano na podstawie wyników badania *HARMONY I* zamieszczonych w publikacji *Dauvilliers 2013*. Dostępne dane dostarczają informacji na temat liczby pacjentów leczonych modafinilem lub pitolisantem, którzy z różnych przyczyn przegrali leczenie. Badanie dostarcza jednak tylko informacji na temat 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia, dlatego też na potrzeby analizy wystąpiła potrzeba modelowania krzywych dyskontynuacji leczenia. Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie scenariuszy.

W celu wybrania odpowiedniego trendu posłużono się średnim błędem kwadratowym (RMSE) dopasowania krzywej do danych eksperymentalnych. Im niższa wartość tego parametru, tym dokładniejsze dopasowanie krzywej. W estymacji uwzględniono pięć rozkładów: Weibulla, log-logistyczny, log-normalny, Gompertza i wykładniczy. Wyniki średniego błędu kwadratowego dla każdego z tych rozkładów umieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Średni błąd kwadratowy dopasowania krzywej dyskontynuacji leczenia do danych z badania *HARMONY I*

| Rozkład | Kohorta MOD | Kohorta PIT |
|-----------------|-------------|-------------|
| Weibulla | 0,0079 | 0,0060 |
| Log-logistyczny | 0,0081 | 0,0062 |
| Log-normalny | 0,0085 | 0,0072 |
| Gompertza | 0,0106 | 0,0048 |
| Wykładniczy | 0,0106 | 0,0135 |

Powyższe wyniki wskazują na najlepsze dopasowanie rozkładu Weibulla w przypadku dyskontynuacji modafinilu. Rozkład ten wykorzystano zatem jako krzywą dyskontynuacji modafinilu, lecz również pitolisantu oraz metylofenidatu⁵. W ramach analizy wrażliwości testowano rozkłady log-logistyczny, log-normalny oraz Gompertza⁶, dopasowane do danych dla kohorty MOD.

W analizie scenariuszy zdecydowano się przetestować (jako osobne scenariusze) rozkład Weibulla, log-logistyczny, log-normalny oraz wykładniczy⁷, dopasowany do danych dotyczących kohorty pitolisantu w badaniu *HARMONY I*, jako krzywą dyskontynuacji pitolisantu oraz metylofenidatu. Jednakże należy zaznaczyć, że analiza przeprowadzona z wykorzystaniem tych scenariuszy najprawdopodobniej nie skutkowałyby równą efektywnością kliniczną interwencji i komparatora, ze względu na różną długość trwania tych terapii (chorzy dyskontynuujący *de facto* kończą terapię) - kwestia ta zdecydowała o tym aby w analizie podstawowej nie testować różnych krzywych dyskontynuacji między porównywanymi kohortami.

Testowano również scenariusz zerowej dyskontynuacji dla wszystkich uwzględnianych terapii.

6.4. Śmiertelność

Poza możliwością dyskontynuacji leczenia zgodną z opisaną wyżej krzywą, w modelu uwzględniono także śmiertelność chorych, tj. wskaźniki śmiertelności w populacji generalnej uzależnione od wieku.

Na podstawie rocznego prawdopodobieństwa zgonu (w danym wieku z podziałem na płeć) przyjętego na podstawie tablic trwania życia w 2023 roku w Polsce [Tablice trwania życia 2023], oszacowano roczne prawdopodobieństwo zgonu modelowanej kohorty, z przyczyn niezwiązanych z narkolepsją, katapleksją ani zaburzonym snem nocnym (śmiertelność podstawowa).

⁵ze względu na to, że wśród badań klinicznych dotyczących leczenia narkolepsji nie odnaleziono danych dotyczących dyskontynuacji metylofenidatu, w przypadku tej terapii wykorzystano tę samą krzywą dyskontynuacji jak w przypadku modafinilu

⁶ jednoznaczny z rozkładem wykładniczym, w przypadku danych dla kohorty MOD

⁷ dopasowanie za pomocą rozkładu Gompertza do danych dla kohorty PIT wskazuje na bardzo wysoką dyskontynuację (ponad 99% pacjentów) do 25. tygodnia terapii. Postanowiono zatem pominąć ten rozkład

Nie odnaleziono dowodów wskazujących na zwiększoną śmiertelność chorych z narkolepsją, katapleksją ani zaburzonym snem nocnym, względem populacji generalnej, zatem w modelu ekonomicznym nie uwzględniano zwiększonej śmiertelności modelowanych chorych.

6.5. Dyskontowanie

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* kalkulacje należy przeprowadzić z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej dla kosztów oraz efektów zdrowotnych w przypadku analiz ekonomicznych, których horyzont czasowy przekracza rok. W związku z tym, że horyzont czasowy niniejszej analizy wynosi jeden rok (rozdział 4.), w kalkulacjach postanowiono nie uwzględniać stopy dyskontowej kosztów oraz efektów zdrowotnych.

6.6. Jakość życia w modelu

Z uwagi na przyjętą technikę analityczną (rozdział 4.), w kalkulacjach opłacalności nie uwzględniano różnic w wynikach skuteczności leczenia. W związku z powyższym nie istniała potrzeba określania jakości życia chorych dla poszczególnych terapii na potrzeby modelu CMA, a co za tym idzie przeprowadzania przeglądu systematycznego badań do oceny jakości życia chorych.

Technika analityczna CMA z uwagi na swoją istotę nie zawiera porównania wyników zdrowotnych, jednak zgodnie z art. 5 ust. 2 pkt 1 *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* analiza podstawowa zawiera m. in. oszacowanie wyników zdrowotnych każdej z technologii. W celu spełnienia tego wymogu przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie baz medycznych w celu wybrania publikacji, na podstawie której przypisana zostanie wartość jakości życia. Wartość ta zostanie przypisana wszystkim uwzględnianym terapiom, które zgodnie z założeniami niniejszej analizy nie wykazują różnic w efektach leczenia, gdyż nie odnaleziono żadnych badań, które mogłyby na nie wskazywać.

Preferowaną przez AOTMiT (*Wytyczne AOTMiT*) oraz NICE (*NICE technology appraisal*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach). EQ-5D jest kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W ramach każdej z kategorii na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy,

ciężkie problemy. Stan zdrowia definiowany jest jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

W związku z powyższym, w analizie brano pod uwagę przede wszystkim jakość życia chorych mierzoną za pomocą EQ-5D.

Publikacja *Dodel 2007* badała jakość życia 75 chorych na narkolepsję (średni wiek 48,9 lat, płeć żeńska 39%) za pomocą m. in. kwestionariuszy EQ-5D. W analizie jakości życia dodatkowo rozróżniano chorych na podgrupę narkolepsji z/bez katapleksji oraz z/bez zaburzonego snu nocnego. Średnia \pm SD jakość życia na narkolepsję z publikacji *Dodel 2007* wynosiła $0,87 \pm 0,17$, natomiast w podgrupach narkolepsja bez katapleksji; narkolepsja z katapleksją oraz narkolepsja z zaburzonym snem nocnym wynosiła kolejno $0,85 \pm 0,16$; $0,87 \pm 0,15$ oraz $0,87 \pm 0,16$. Odnotowane w publikacji *Dodel 2007* różnice w jakości życia z/bez katapleksji oraz z/bez zaburzonego snu nocnego nie były istotne statystycznie. Odnotowano natomiast statystyczną różnicę między jakością życia chorych w wieku 5-10 lat (EQ-5D $0,98 \pm 0,05$) a jakością życia starszymi chorymi (EQ-5D $0,85 \pm 0,18$).

W publikacji *Cambron-Mellot 2022* opisano wpływ określonych czynników, takich jak wiek, płeć, narkolepsja, obturacyjny bezdech senny i wynik w skali ESS, na jakość życia chorych. Dane EQ-5D zebrano od 71 chorych na narkolepsję (bez lub z obturacyjnym bezdechem sennym) oraz 2 277 osób z obturacyjnym bezdechem sennym bez narkolepsji, z pięciu państw europejskich. Oszacowano, że średnia \pm SD jakość życia 48 chorych (średni wiek 49,0 lat, płeć żeńska 52,1%) na narkolepsję bez obturacyjnego bezdechu sennego wynosi $0,627 \pm 0,325$, natomiast w przypadku 23 chorych (średni wiek 53,3 lat, płeć żeńska 30,4%) na narkolepsję z obturacyjnym bezdechem sennym średnia \pm SD jakość życia wynosi $0,439 \pm$ SD. Oszacowano zatem, że średnia jakość życia chorych na narkolepsję ($n = 71$) wynosi 0,566. Jest to wartość znacznie mniejsza niż średnia uzyskana w badaniu *Dodel 2007*, mimo że charakterystyka chorych w obu badaniach była podobna.

W niniejszej analizie wykorzystano średni wynik EQ-5D dla chorych na narkolepsję (0,566), obliczony na podstawie wyników badania *Cambron-Mellot 2022*, jako jakość życia modelowanych chorych. W przypadku wystąpienia zgonu w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych.

7. Analiza kosztów

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

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

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia w analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztowe ponoszone z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej: koszty leków.

Wymieniona kategoria kosztowa stanowi całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne. [REDACTED]

[REDACTED]

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich: koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty leków przeciwdepresyjnych oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatorów) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli (Tabela 2.) wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 2.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

| Kategoria kosztowa | Uzasadnienie kwalifikacji |
|---|---|
| Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia | Dotyczy wszystkich chorych leczonych technologią ocenianą i komparatorami w tej samej wysokości |

| Kategoria kosztowa | Uzasadnienie kwalifikacji |
|--------------------------------------|--|
| Koszty leków przeciwdepresyjnych | <p>Zgodnie z <i>Analizą kliniczną</i> oraz opisanymi badaniami klinicznymi nad modafinilem, w leczeniu narkolepsji bez lub z katapleksją stosowane jest często leczenie wspomagające w postaci leków przeciwdepresyjnych. [REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED] Należy podkreślić, że mimo iż leki przeciwdepresyjne mogą być stosowane u chorych na EDS, u których występuje katapleksja, to nie są one optymalną opcją w leczeniu narkolepsji i nie należy ich rozważać jako komparatorów dla modafinilu. Leki przeciwdepresyjne nie są zarejestrowane oraz finansowane ze środków publicznych w leczeniu narkolepsji, a ich skuteczność i bezpieczeństwo w tym wskazaniu nie zostały w pełni zbadane i udowodnione</p> |
| Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych | <p>W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii w <i>Analizie klinicznej</i> nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy technologią ocenianą i pitolisantem.</p> <p>Jednakże metylofenidat cechuje się gorszym, niż modafinil, profilem bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia zaburzeń psychicznych oraz poważnych działań niepożądanych, m.in. ze strony układu sercowo naczyniowego i układu nerwowego). Nieuwzględnienie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych w ramach kategorii kosztowych jest zatem założeniem konserwatywnym</p> |

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z: badania ankietowego [*Analiza problemu decyzyjnego*], zaleceń WHO [*WHOCC*], *ChPL Actimodan*® oraz *ChPL Wakix*®.

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy [*Dane od Wnioskodawcy*]. Koszt metylofenidatu i pitolisantu oraz udziały prezentacji zawierających te substancje czynne oszacowano na podstawie *Danych refundacyjnych NFZ* oraz *Wykazu leków refundowanych*. Prognozowane udziały wnioskowanych prezentacji leku Actimodan® oszacowano na podstawie raportu *AOTMiT modafinilum 2019*.

7.1. Koszt leków

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

7.1.1. Dawkowanie leków

Modafinil

Zalecana dawka początkowa modafinilu wynosi 200 mg/dobę. U części chorych, z niewystarczającą reakcją na dawkę początkową, dawka może zostać podniesiona do 400 mg/dobę, a u części (np. z zaburzeniami czynności wątroby) będzie ona wynosić 100 mg/dobę [ChPL Actimodan®]. Dawkowanie modafinilu ustalono również w oparciu o wyniki przeprowadzonego badania ankietowego [*Analiza problemu decyzyjnego*]. Na podstawie zakresów wskazanych przez ekspertów oszacowano, że średnia dawka dobowo modafinilu wynosi kolejno [redacted]. Ponadto, eksperci wskazali, że wśród chorych stosujących modafinil część przyjmuje go codziennie [redacted] a część sporadycznie [redacted]. Na podstawie przedstawionych odsetków chorych stosujących MOD sporadycznie oraz oszacowanej średniej tygodniowej częstości pomijania dawki u chorych stosujących modafinil sporadycznie [redacted] [redacted] oszacowano średnie compliance modafinilu jako równe [redacted] (średnia z oszacowania na podstawie odpowiedzi ekspertów). Zatem efektywna dawka modafinilu uwzględniona w analizie podstawowej wynosi [redacted] we wszystkich trzech analizowanych populacjach.

Warto odnotować, że przeciętne dawkowanie modafinilu jest w Polsce znacznie niższe, niż dawkowanie tej substancji czynnej zalecane przez WHO, tj. 300 mg/dobę [WHOCC], jak również średnie dawkowanie w badaniu *HARMONY I*, w okresie po ustabilizowaniu dawki, tj. 353 mg/dobę (chorzy zaczynali od dawkowania kolejno 100 i 200 mg/dobę w 1. i 2. tygodniu badania, a następnie dawka była dostosowywana indywidualnie do 100, 200 lub 400 mg/dobę) [EMA AR 2015]. Ze względu na duże rozbieżności w dawkowaniu modafinilu między odnalezionymi źródłami, w analizie wrażliwości testowano skrajne z odnalezionych wartości, tj. najmniejszą z oszacowanych średnich dawek wskazanych przez ekspertów ([redacted] mg na dobę) oraz dawkę określoną przez ChPL Actimodan® jako dawkę maksymalną (400 mg na dobę). Alternatywnie testowano również dawkowanie podane przez WHO (300 mg). Ponadto, testowano wariant zakładający 100% compliance, tj. założenie, że wszyscy chorzy stosują modafinil codziennie, bez pomijania dawek.

Pitolisant

W celu obliczenia kosztu stosowania leku, konieczne było wyznaczenie dawkowania stosowanych technologii medycznych. Zgodnie z *ChPL Wakix*[®], pitolisant należy przyjmować w najniższej skutecznej dawce, w zależności od indywidualnej odpowiedzi i tolerancji danego pacjenta na lek, zgodnie ze schematem stopniowego zwiększania dawki, nie przekraczając przy tym maksymalnej dawki 36 mg/dobę.

W pierwszym tygodniu stosowania należy zacząć od dawki początkowej wynoszącej 9 mg (dwie tabletki 4,5 mg) na dobę. Od drugiego tygodnia można rozpocząć schemat stopniowego zwiększania dawki. W drugim tygodniu dawkę można zwiększyć maksymalnie do 18 mg (jednej tabletki 18 mg) na dobę lub zmniejszyć do 4,5 mg (jednej tabletki 4,5 mg) na dobę. W trzecim tygodniu dawka może zostać zwiększona maksymalnie do 36 mg (dwóch tabletek 18 mg) na dobę. Dawka w każdym momencie może zostać zmniejszona (do 4,5 mg na dobę) lub zwiększona (maksymalnie do 36 mg na dobę) zgodnie z oceną lekarza i odpowiedzią pacjenta na lek.

W analizie podstawowej przyjęto, że w pierwszym tygodniu dobową dawkę pitolisantu wynosi 9 mg, zgodnie ze schematem dawkowania uwzględnionym w *ChPL Wakix*[®], natomiast od 2 tygodnia założono zwiększenie dawki do przeciętnej dawki docelowej wynoszącej, według WHO, 18,0 mg/dobę [WHOCC].

Średnie dawkowanie pitolisantu w badaniu *HARMONY I*, ważone liczbą pacjentów stosujących daną dawkę, wynosiło 29,2 mg [EMA AR 2015]. Zatem dawkowanie przyjęte w analizie podstawowej jest konserwatywne w kontekście analizy minimalizacji kosztów.

W analizie scenariuszy testowano wariant minimalnego oraz maksymalnego dawkowania od 2 tygodnia leczenia, zgodnie ze schematem minimalnego oraz maksymalnego dawkowania przedstawionego w *ChPL Wakix*[®].

Metylofenidat

Dawkowanie metylofenidatu zostało przyjęte na podstawie przeprowadzonego badania ankietowego [*Analiza problemu decyzyjnego*]. Na podstawie wskazań ekspertów oszacowano średnie dawkowanie metylofenidatu jako równe [REDACTED] u wszystkich trzech analizowanych populacji. Wartość ta została uwzględniona w

analizie podstawowej. Dawkowanie metylofenidatu zalecane przez WHO wynosi 30 mg/dobę [WHOCC].

Zestawienie tabelaryczne

Tabela 3.
Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej

| Substancja | Okres | Średnie dawkowanie leku (mg/dobę) | Dawkowanie leku w cyklu (mg) |
|---------------|------------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| Pitolisant | 1. tydzień | 9,0 | 63,0 |
| | 2. tydzień | 18,0 | 126,0 |
| | Po 2. tygodniu | 18,0 | 126,0 |
| Metylofenidat | Od pierwszego tygodnia | ■ | ■ |
| Modafinil | Od pierwszego tygodnia | ■ | ■ |

7.1.1. Ceny leków

Modafinil

Obecnie modafinil nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w aptece na receptę i wydawany będzie świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*. W związku z *Ustawą o refundacji* przyjęto, że prezentacja Actimodan[®] 100 mg, tabl., 30 szt., będzie wyznaczała podstawę limitu w grupie.

Cenę zbytu netto za opakowanie leku Actimodan[®] otrzymano od Wnioskodawcy i wynosi ona ■ PLN za opakowanie zawierające 30 tabletek po 100 mg modafinilu oraz ■ PLN za opakowanie zawierające 100 tabletek po 100 mg modafinilu [*Dane od Wnioskodawcy*]. Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu, cenę hurtową brutto oraz cenę detaliczną leku (Tabela 4.).

Obecnie modafinil jest dostępny, w postaci leku Actimodan[®], w aptece na receptę jako preparat nieobjęty refundacją. ■

■

■

■

Przyjęto również, że po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej chorzy na narkolepsję bez lub z katapleksją stosujący obecnie modafinil będą leczeni lekiem Actimodan®. W niniejszej analizie nie uwzględniano zatem kosztów ponoszonych na inne leki, zawierające modafinil, dostępne w ramach importu docelowego.

W analizie wrażliwości testowano alternatywne scenariusze, w których chorzy stosują wyłącznie opakowania 30 szt. / wyłącznie opakowania 100 szt.

Metylofenidat

Średni koszt za mg substancji obliczono na podstawie *Wykazu leków refundowanych* oraz *Danych refundacyjnych NFZ*. W obliczeniach średni koszt terapii wazono liczbą zrefundowanych mg (kwota refundacji podzielona przez liczbę mg w opakowaniu) dotyczącą wybranych prezentacji leków zawierających metylofenidat.

⁸ zawartość modafinilu w opakowaniu Actimodan® 100 mg, 30 szt.

⁹ zawartość modafinilu w opakowaniu Actimodan® 100 mg, 100 szt.

Pitolisant

Obecnie pitolisant (Wakix®) jest refundowany w Polsce dorosłym chorym na narkolepsję bez lub z katapleksją. Na podstawie *Wykazu leków refundowanych* oszacowano ceny za opakowania leku Wakix®, które przedstawiono w zestawieniu tabelarycznym. W analizie przyjęto stosowanie wyłącznie prezentacji *Wakix, tabl. powł., 4,5 mg, 30 szt.* w przypadku dawki wynoszącej 4,5 mg lub 9 mg na dobę oraz stosowanie wyłącznie prezentacji *Wakix, tabl. powł., 18 mg, 30 szt.* w przypadku dawki wynoszącej 18 mg lub 36 mg na dobę.

Zestawienie tabelaryczne

Zestawienie kosztów leków, które uwzględniono w oszacowaniach kosztowych, przedstawiono w poniżej.

Tabela 4.
Ceny modafinilu, metylofenidatu oraz pitolisantu uwzględnione w analizie ekonomicznej (PLN)

| Substancja | Prezentacja | Cena zbytu netto | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna brutto | Opłata NFZ | Opłata pacjenta |
|----------------------------------|---|------------------|---------------------|---------------------|------------------------|------------|-----------------|
| Prezentacje wnioskowane | | | | | | | |
| Modafinil | Actimodan® 100 mg, tabl., 30 szt. | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| | Actimodan® 100 mg, tabl., 100 szt. | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Wykaz leków refundowanych | | | | | | | |
| Metylofenidat | Concerta, tabl. o przedłuż. uwalnianiu, 18 mg, 30 szt. | 34,00 | 36,72 | 38,92 | 47,99 | ■ | ■ |
| | Concerta, tabl. o przedłuż. uwalnianiu, 36 mg, 30 szt. | 64,00 | 69,12 | 73,27 | 86,24 | ■ | ■ |
| | Medikinet 10 mg, tabl., 10 mg, 30 szt. | 18,50 | 19,98 | 21,18 | 27,71 | ■ | ■ |
| | Medikinet 20 mg, tabl., 20 mg, 30 szt. | 25,50 | 27,54 | 29,19 | 38,78 | ■ | ■ |
| | Medikinet 5 mg, tabl., 5 mg, 30 szt. | 9,50 | 10,26 | 10,88 | 14,88 | ■ | ■ |
| | Medikinet CR 10 mg, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 10 mg, 30 szt. | 29,50 | 31,86 | 33,77 | 40,30 | ■ | ■ |
| | Medikinet CR 20 mg, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 20 mg, 30 szt. | 59,50 | 64,26 | 68,12 | 77,71 | ■ | ■ |
| | Medikinet CR 30 mg, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 30 mg, 30 szt. | 72,00 | 77,76 | 82,43 | 94,13 | ■ | ■ |
| | Medikinet CR 40 mg, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 40 mg, 30 szt. | 94,50 | 102,06 | 108,18 | 121,77 | ■ | ■ |
| Pitolisant | Wakix, tabl. powł., 18 mg, 30 szt. | 815,48 | 880,72 | 933,56 | 969,98 | ■ | ■ |
| | Wakix, tabl. powł., 4,5 mg, 30 szt. | 815,48 | 880,72 | 933,56 | 969,98 | ■ | ■ |

7.2. Całkowity koszt różniący

Całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne zostały podsumowane w poniższej tabeli. Koszty leków zostały obliczone jako iloczyn średniego kosztu za mg, uwzględniając przy tym udziały uwzględnionych prezentacji, średniego dawkowania (mg/dobę) oraz długości cyklu (7 dni/cykl). Dokładne oszacowania przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do raportu. Koszty te są jednakowe w przypadku chorych na narkolepsję bez katapleksji, chorych na narkolepsję z katapleksją (bez zaburzonego snu nocnego) oraz chorych na narkolepsję z katapleksją i zaburzonym snem nocnym. W przypadku terapii pitolisantem koszty rozróżniono na 1., 2. oraz 3+ tygodni leczenia.

Tabela 5.
Koszty różniące stosowania porównywanych technologii wykorzystane w modelu (PLN)

| Kategorie kosztowe | Modafinil | Metylofenidat | Pitolisant (1. tydzień) | Pitolisant (2. tydzień) | Pitolisant (3+ tydzień) |
|---|-----------|---------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Perspektywa płatnika publicznego | | | | | |
| Koszt leków | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Pozostałe koszty | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Suma kosztów różniących | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Perspektywa wspólna | | | | | |
| Koszt leków | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Pozostałe koszty | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Suma kosztów różniących | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

8. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy. Dane wejściowe do modelu, przyjęte założenia oraz scenariusze analizy podstawowej i scenariusze analizy wrażliwości zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

| Parametr | Wartość parametru w analizie podstawowej | Nowa wartość parametru (alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max) | | Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności | Źródło danych do zakresu zmienności |
|---|--|--|-----|--|-------------------------------------|
| Parametry podstawowe modelu | | | | | |
| Stopa dyskonta kosztów | brak | n/d | n/d | Nie uwzględniono dyskontowania z uwagi na krótki horyzont czasowy analizy (<1 rok) | Wytyczne AOTMiT |
| Stopa dyskonta wyników zdrowotnych | brak | n/d | n/d | | |
| Horyzont czasowy (tygodnie) | 52 | n/d | n/d | n/d | Założenie |
| Długość cyklu (dni) | 7 | n/d | n/d | n/d | Założenie |
| Średni wiek pacjenta | 37,5 | n/d | n/d | n/d | Dauvilliers 2013 (HARMONY I) |
| Odsetek płci żeńskiej | 45,7% | n/d | n/d | n/d | Dauvilliers 2013 (HARMONY I) |
| Parametry kliniczne (skuteczność i bezpieczeństwo) | | | | | |
| Uwzględnienie dyskontynuacji leczenia | TAK | alter | NIE | W scenariuszu alternatywnym testowano wariant maksymalnych kosztów leków, w którym nie | Założenie |

| Parametr | Wartość parametru w analizie podstawowej | Nowa wartość parametru (alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max) | | Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności | Źródło danych do zakresu zmienności |
|---|--|--|-----------------|--|--|
| | | | | uwzględniono możliwości przerwania leczenia w horyzoncie czasowym analizy | |
| Krzywa dyskontynuacji leczenia terapiami zawierającymi modafinil | Weibulla | alter | Log-logistyczny | Badanie <i>HARMONY I</i> dostarcza informacji o dyskontynuacji leczenia jedynie przez pierwsze 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia, dlatego też na potrzeby analizy wystąpiła potrzeba modelowania dalszej dyskontynuacji leczenia. Dopasowanie za pomocą krzywej Weibulla cechuje się najmniejszym średnim błędem kwadratowym | <i>Dauvilliers 2013 (HARMONY I), założenie</i> |
| | | alter | Log-normalny | | |
| | | alter | Gompertza | | |
| Krzywa dyskontynuacji leczenia terapiami zawierającymi pitolisant lub metylofenidat | analogiczna do terapii zawierających modafinil | alter | Weibulla | Dotyczy terapii pitolisantem oraz terapii metylofenidatem. Analiza podstawowa: brak różnic w efekcie zdrowotnym między porównywanymi terapiami, zgodnie z metodyką analizy minimalizacji kosztów. Analiza wrażliwości: krzywe dopasowane do danych pomiarowych dotyczących kohorty pitolisantu w badaniu <i>HARMONY I</i> | <i>Dauvilliers 2013 (HARMONY I), założenie</i> |
| | | alter | Log-logistyczny | | |
| | | alter | Log-normalny | | |
| | | alter | Wykładniczy | | |
| Wartość jakości życia chorych na narkolepsję | 0,566 | n/d | n/d | Wynik w skali EQ-5D dotyczący chorych na narkolepsję w wieku >10 lat. W publikacji <i>Dodel 2007</i> nie wykazano istotnej różnicy między chorymi na narkolepsję z/bez katapleksji oraz z/bez zaburzonego snu nocnego. Konserwatywnie założono jednakową jakość życia u chorych leczonych metylofenidatem, ze względu na ograniczone dowody kliniczne. Założenie to jest zgodne z metodyką analizy minimalizacji kosztów | <i>Cambren-Mellot 2022</i> |
| Parametry kosztowe | | | | | |
| CZN Actimodan® 100 mg, 30 szt. (PLN) | ■ | n/d | n/d | n/d | <i>Dane od Wnioskodawcy</i> |
| CZN Actimodan® 100 mg, 100 szt. (PLN) | ■ | n/d | n/d | n/d | |

| Parametr | Wartość parametru w analizie podstawowej | Nowa wartość parametru (alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max) | | Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności | Źródło danych do zakresu zmienności |
|---|--|--|-------------------------------------|---|--|
| Podstawa grupy limitowej | Actimodan® 100 mg, 30 szt. | alter | Actimodan® 100 mg, 100 szt. | Arbitralnie testowano scenariusz, w którym prezentacja Actimodan® 100 mg, 100 szt. jest podstawą grupy limitowej | Założenie |
| Oszacowanie udziałów prezentacji leku Actimodan® w liczbie zrefundowanych mg modafinilu | [redacted] | alter | wyłącznie opakowanie 30 szt./opak. | [redacted] | [redacted] |
| | | alter | wyłącznie opakowanie 100 szt./opak. | | |
| Udział prezentacji Actimodan® 100 mg, 30 szt. w liczbie zrefundowanych mg modafinilu | [redacted] | n/d | n/d | Analiza wrażliwości: przetestowano skrajne udziały wnioskowanych prezentacji | |
| Udział prezentacji Actimodan® 100 mg, 100 szt. w liczbie zrefundowanych mg modafinilu | [redacted] | n/d | n/d | | |
| Średnia dawka dobową modafinilu (mg) | 200,00 | min | [redacted] | W analizie podstawowej wykorzystano średnią dawkę równą zalecanej początkowej dawce dobowej, zgodnie z ChPL Actimodan®. Dawka ta jest dokładnie równa średniej z wartości wskazanych przez ekspertów klinicznych. W analizie wrażliwości testowano najmniejszą ze średnich dawek wskazanych przez ekspertów, dawkowanie podane przez WHO oraz dawkę określoną przez ChPL Actimodan® jako dawkę maksymalną | Badanie ankietowe [Analiza problemu decyzyjnego], ChPL Actimodan®, WHOCC |
| | | alter | 300,00 | | |
| | | max | 400,00 | | |
| Compliance modafinilu | [redacted] | max | 100% | Na podstawie odpowiedzi ekspertów klinicznych dot. odsetka chorych stosujących MOD sporadycznie oraz oszacowanej średniej tygodniowej częstości pomijania dawki u chorych stosujących modafinil sporadycznie, oszacowano średnie compliance modafinilu. W analizie wrażliwości testowano wariant zakładający 100% | Badanie ankietowe, założenie |

| Parametr | Wartość parametru w analizie podstawowej | Nowa wartość parametru (alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max) | | Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności | Źródło danych do zakresu zmienności |
|--|--|--|-----------------------|--|--|
| | | | | <i>compliance</i> , tj. założenie, że wszyscy chorzy stosują modafinil codziennie, bez pomijania dawek | |
| Średnia dawka dobową pitolisantu w 1 tygodniu (mg) | 9,0 | n/d | n/d | n/d | ChPL Wakix® |
| Zmiana dawkowania pitolisantu od 2 tygodnia leczenia | przeciętne dawkowanie | alter | dawkowanie minimalne | Analiza podstawowa: założenie zwiększenie dawki, do przeciętnej dawki docelowej 18,0 mg/dobę [WHOCC], w 2 tygodniu leczenia. Scenariusz minimalnego dawkowania: najmniejsza dawka możliwa do przyjęcia (4,5 mg/dobę od 2 tygodnia leczenia). Scenariusz maksymalnego dawkowania: największa dawka możliwa do przyjęcia (18,0 mg/dobę w 2 tygodniu leczenia; 36,0 mg/dobę od 3 tygodnia leczenia) | WHOCC, ChPL Wakix® |
| | | alter | dawkowanie maksymalne | | |
| Średnia dawka dobową pitolisantu w 2 tygodniu (mg) | 18,00 | n/d | n/d | | |
| Średnia dawka dobową pitolisantu od 3 tygodnia (mg) | 18,00 | n/d | n/d | | |
| Średnia dawka dobową metylofenidatu (mg) | ■ | n/d | n/d | n/d | Badanie ankietowe [Analiza problemu decyzyjnego] |

9. Wyniki analizy

9.1. Analiza minimalizacji kosztów

W przypadku analizy minimalizacji kosztów brano pod uwagę całkowite koszty różniące leczenia lekiem Actimodan® oraz leczenia z użyciem komparatorów. Podsumowanie kosztów dla analizowanych technologii medycznych (w tym podsumowanie kosztów inkrementalnych stanowiących wynik analizy CMA) przedstawiono w poniższej tabeli. Koszty przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, jest równa zero. Wyniki analizy progowej dla wyników wariantu podstawowego analizy ekonomicznej również przedstawiono w poniższej tabeli.

Wyniki analizy są takie same we wszystkich analizowanych populacjach, tj. dotyczą leczenia dorosłego chorego na nadmierną senność związaną z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji.

Tabela 7.
Zestawienie oszacowań kosztów różniących, wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej i komparatorów, oraz cen progowych leku Actimodan®

| Parametr | Modafinil | Metylofenidat | Pitolisant |
|--|-----------|-----------------|------------------|
| Perspektywa płatnika publicznego | | | |
| Całkowity koszt różniący (PLN) | ██████ | ██ | ██████ |
| Koszt Actimodan® (PLN) | ██████ | ██ | ██ |
| QALY | 0,566 | 0,566 | 0,566 |
| Koszt inkrementalny (PLN) | n/d | 3 697,40 | -4 706,92 |
| Cena progowa za opakowanie Actimodan® 100 mg, 30 szt. (PLN) | n/d | nie istnieje | ██████ |
| Cena progowa za opakowanie Actimodan® 100 mg, 100 szt. (PLN) | n/d | nie istnieje | ██████ |
| Perspektywa wspólna | | | |
| Całkowity koszt różniący (PLN) | ██████ | ██████ | ██████ |
| Koszt Actimodan® (PLN) | ██████ | ██ | ██ |
| QALY | 0,566 | 0,566 | 0,566 |

| Parametr | Modafinil | Metylofenidat | Pitolisant |
|--|-----------|---------------|------------|
| Koszt inkrementalny (PLN) | n/d | 2 756,31 | -4 702,57 |
| Cena progowa za opakowanie Actimodan® 100 mg, 30 szt. (PLN) | n/d | ■ | ■ |
| Cena progowa za opakowanie Actimodan® 100 mg, 100 szt. (PLN) | n/d | ■ | ■ |

9.2. Analiza CUR

Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od technologii dotychczas refundowanych w danym wskazaniu tj. pitolisantu, obliczono współczynniki kosztów-użyteczności (CUR) dla porównywanych schematów. Na tej podstawie oszacowano cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której koszt stosowania nie jest wyższy od kosztu technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Wyniki analizy dla wyników wariantu podstawowego analizy ekonomicznej przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 8.
Wyniki analizy CUR

| Parametr | MOD | PIT |
|--|----------|-----------|
| Perspektywa płatnika publicznego | | |
| Całkowity koszt (PLN) | ■ | ■ |
| QALY | 0,566 | 0,566 |
| CUR | 6 536,14 | 14 856,86 |
| Cena zbytu netto leku Actimodan® 100 mg, 30 szt. zgodna z art. 13 (PLN) | ■ | |
| Cena zbytu netto leku Actimodan® 100 mg, 100 szt. zgodna z art. 13 (PLN) | ■ | |
| Perspektywa wspólna | | |
| Całkowity koszt (PLN) | ■ | ■ |
| QALY | 0,566 | 0,566 |
| CUR | 6 593,01 | 14 906,04 |
| Cena zbytu netto leku Actimodan® 100 mg, 30 szt. zgodna z art. 13 (PLN) | ■ | |
| Cena zbytu netto leku Actimodan® 100 mg, 100 szt. zgodna z art. 13 (PLN) | ■ | |

9.3. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności kosztów oraz wyników zdrowotnych został określony w ramach wyników generowanych przez model w przypadku doboru alternatywnych wartości parametrów wykorzystanych w analizie. Parametry te określono w analizie wrażliwości i wymieniono je w rozdziale 10.

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej.

Tabela 9.
Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorami

| Parametr | Modafinil | | Metylofenidat | | Pitolisant | |
|----------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| | wartość z analizy podstawowej | zakres zmienności (min; max) | wartość z analizy podstawowej | zakres zmienności (min; max) | wartość z analizy podstawowej | zakres zmienności (min; max) |
| QALY | 0,566 | 0,566 | 0,566 | 0,566 | 0,566 | 0,566 |
| Perspektywa płatnika publicznego | | | | | | |
| Całkowity koszt (PLN) | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Perspektywa wspólna | | | | | | |
| Całkowity koszt (PLN) | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy

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

W analizie wrażliwości uwzględniono ponadto alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów (analiza scenariuszy).

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w rozdziale 8.

10.1. Analiza wartości skrajnych i analiza scenariuszy

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy, przeprowadzonej dla wyników analizy minimalizacji kosztów oraz kosztów-konsekwencji, dla uwzględnionych komparatorów i określonych populacji zebrano w poniższych tabelach.

Tabela 10.

Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – perspektywa płatnika publicznego, porównanie modafinil vs metylofenidat

| Parametr | Wartość parametru z analizy podstawowej | Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna) | | Koszty całkowite (PLN) | | Koszt inkrementalny | Progowa CZN za opak. Actimodan® 100 mg, 30 szt. (PLN) | Progowa CZN za opak. Actimodan® 100 mg, 100 szt. (PLN) |
|---|--|--|-----------------|------------------------|---------------|---------------------|---|--|
| | | | | Modafinil | Metylofenidat | | | |
| <i>Wartość z analizy podstawowej</i> | <i>n/d</i> | <i>n/d</i> | <i>n/d</i> | ██████ | ██████ | ██████ | <i>nie istnieje</i> | <i>nie istnieje</i> |
| Średnia dawka dobową modafinilu (mg) | 200,00 | min | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | nie istnieje | nie istnieje |
| | | alter | 300,00 | ██████ | ██████ | ██████ | nie istnieje | nie istnieje |
| | | max | 400,00 | ██████ | ██████ | ██████ | nie istnieje | nie istnieje |
| Compliance modafinilu | ██████ | max | 100% | ██████ | ██████ | ██████ | nie istnieje | nie istnieje |
| Uwzględnienie dyskontynuacji leczenia | TAK | alter | NIE | ██████ | ██████ | ██████ | nie istnieje | nie istnieje |
| Krzywa dyskontynuacji leczenia terapiami zawierającymi modafinil | Weibulla | alter | Log-logistyczny | ██████ | ██████ | ██████ | nie istnieje | nie istnieje |
| | | alter | Log-normalny | ██████ | ██████ | ██████ | nie istnieje | nie istnieje |
| | | alter | Gompertza | ██████ | ██████ | ██████ | nie istnieje | nie istnieje |
| Krzywa dyskontynuacji leczenia terapiami zawierającymi pitolisant lub metylofenidat | analogiczna do terapii zawierających modafinil | alter | Weibulla | ██████ | ██████ | ██████ | nie istnieje | nie istnieje |
| | | alter | Log-logistyczny | ██████ | ██████ | ██████ | nie istnieje | nie istnieje |

| Parametr | Wartość parametru z analizy podstawowej | Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna) | | Koszty całkowite (PLN) | | Koszt inkrementalny | Progowa CZN za opak. Actimodan® 100 mg, 30 szt. (PLN) | Progowa CZN za opak. Actimodan® 100 mg, 100 szt. (PLN) |
|--|---|--|-------------------------------------|------------------------|---------------|---------------------|---|--|
| | | | | Modafinil | Metylofenidat | | | |
| | | alter | Log-normalny | ██████ | ██ | ██████ | nie istnieje | nie istnieje |
| | | alter | Wykładniczy | ██████ | ██ | ██████ | nie istnieje | nie istnieje |
| Oszacowanie udziałów prezentacji Actimodan® w liczbie zrefundowanych mg modafinilu | ██████ ██████ | alter | wyłącznie opakowanie 30 szt./opak. | ██████ | ██ | ██████ | nie istnieje | nie istnieje |
| | | alter | wyłącznie opakowanie 100 szt./opak. | ██████ | ██ | ██████ | nie istnieje | nie istnieje |
| Podstawa grupy limitowej | Actimodan® 100 mg, 30 szt. | alter | Actimodan® 100 mg, 100 szt. | ██████ | ██ | ██████ | nie istnieje | nie istnieje |

Tabela 11.

Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – perspektywa wspólna, porównanie modafinil vs metylofenidat

| Parametr | Wartość parametru z analizy podstawowej | Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna) | | Koszty całkowite (PLN) | | Koszt inkrementalny | Progowa CZN za opak. Actimodan® 100 mg, 30 szt. (PLN) | Progowa CZN za opak. Actimodan® 100 mg, 100 szt. (PLN) |
|--------------------------------------|---|--|--------|------------------------|---------------|---------------------|---|--|
| | | | | Modafinil | Metylofenidat | | | |
| Wartość z analizy podstawowej | n/d | n/d | n/d | ██████ | ██ | ██████ | ██ | ██████ |
| Średnia dawka dobową modafinilu (mg) | 200,00 | min | ██████ | ██████ | ██ | ██████ | ██ | ██████ |
| | | alter | 300,00 | ██████ | ██ | ██████ | ██ | ██████ |
| | | max | 400,00 | ██████ | ██ | ██████ | ██ | ██████ |

| Parametr | Wartość parametru z analizy podstawowej | Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna) | | Koszty całkowite (PLN) | | Koszt inkrementalny | Progowa CZN za opak. Actimodan® 100 mg, 30 szt. (PLN) | Progowa CZN za opak. Actimodan® 100 mg, 100 szt. (PLN) |
|---|--|--|-------------------------------------|------------------------|---------------|---------------------|---|--|
| | | | | Modafinil | Metylofenidat | | | |
| Compliance modafinilu | ████ | max | 100% | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Uwzględnienie dyskontynuacji leczenia | TAK | alter | NIE | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Krzywa dyskontynuacji leczenia terapiami zawierającymi modafinil | Weibulla | alter | Log-logistyczny | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |
| | | alter | Log-normalny | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |
| | | alter | Gompertza | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Krzywa dyskontynuacji leczenia terapiami zawierającymi pitolisant lub metylofenidat | analogiczna do terapii zawierających modafinil | alter | Weibulla | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |
| | | alter | Log-logistyczny | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |
| | | alter | Log-normalny | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |
| | | alter | Wykładniczy | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Oszacowanie udziałów prezentacji Actimodan® w liczbie zrefundowanych mg modafinilu | ████ ████ | alter | wyłącznie opakowanie 30 szt./opak. | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |
| | | alter | wyłącznie opakowanie 100 szt./opak. | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Podstawa grupy limitowej | Actimodan® 100 mg, 30 szt. | alter | Actimodan® 100 mg, 100 szt. | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |

Tabela 12.

Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – perspektywa płatnika publicznego, porównanie modafinil vs pitolisant

| Parametr | Wartość parametru z analizy podstawowej | Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna) | | Koszty całkowite (PLN) | | Koszt inkrementalny | Progowa CZN za opak. Actimodan® 100 mg, 30 szt. (PLN) | Progowa CZN za opak. Actimodan® 100 mg, 100 szt. (PLN) |
|--|---|--|-----------------------|------------------------|------------|---------------------|---|--|
| | | | | Modafinil | Pitolisant | | | |
| <i>Wartość z analizy podstawowej</i> | <i>n/d</i> | <i>n/d</i> | <i>n/d</i> | | | | | |
| Średnia dawka dobową modafinilu (mg) | 200,00 | min | | | | | | |
| | | alter | 300,00 | | | | | |
| | | max | 400,00 | | | | | |
| Compliance modafinilu | | max | 100% | | | | | |
| Zmiana dawkowania pitolisantu od 2 tygodnia leczenia | przeciętne dawkowanie | alter | dawkowanie minimalne | | | | | |
| | | alter | dawkowanie maksymalne | | | | | |
| Uwzględnienie dyskontynuacji leczenia | TAK | alter | NIE | | | | | |
| Krzywa dyskontynuacji leczenia terapiami zawierającymi modafinil | Weibulla | alter | Log-logistyczny | | | | | |
| | | alter | Log-normalny | | | | | |
| | | alter | Gompertza | | | | | |

| Parametr | Wartość parametru z analizy podstawowej | Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna) | | Koszty całkowite (PLN) | | Koszt inkrementalny | Progowa CZN za opak. Actimodan® 100 mg, 30 szt. (PLN) | Progowa CZN za opak. Actimodan® 100 mg, 100 szt. (PLN) |
|---|--|--|-----------------------|------------------------|------------|---------------------|---|--|
| | | | | Modafinil | Pitolisant | | | |
| | | alter | 300,00 | | | | | |
| | | max | 400,00 | | | | | |
| Compliance modafinilu | | max | 100% | | | | | |
| Zmiana dawkowania pitolisantu od 2 tygodnia leczenia | przeciętne dawkowanie | alter | dawkowanie minimalne | | | | | |
| | | alter | dawkowanie maksymalne | | | | | |
| Uwzględnienie dyskontynuacji leczenia | TAK | alter | NIE | | | | | |
| Krzywa dyskontynuacji leczenia terapiami zawierającymi modafinil | Weibulla | alter | Log-logistyczny | | | | | |
| | | alter | Log-normalny | | | | | |
| | | alter | Gompertza | | | | | |
| Krzywa dyskontynuacji leczenia terapiami zawierającymi pitolisant lub metylofenidat | analogiczna do terapii zawierających modafinil | alter | Weibulla | | | | | |
| | | alter | Log-logistyczny | | | | | |
| | | alter | Log-normalny | | | | | |
| | | alter | Wykładniczy | | | | | |

| Parametr | Wartość parametru z analizy podstawowej | Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna) | | Koszty całkowite (PLN) | | Koszt inkrementalny | Progowa CZN za opak. Actimodan® 100 mg, 30 szt. (PLN) | Progowa CZN za opak. Actimodan® 100 mg, 100 szt. (PLN) |
|--|---|--|-------------------------------------|------------------------|------------|---------------------|---|--|
| | | | | Modafinil | Pitolisant | | | |
| Oszacowanie udziałów prezentacji Actimodan® w liczbie zrefundowanych mg modafinilu | [REDACTED] | alter | wyłącznie opakowanie 30 szt./opak. | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | alter | wyłącznie opakowanie 100 szt./opak. | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Podstawa grupy limitowej | Actimodan® 100 mg, 30 szt. | alter | Actimodan® 100 mg, 100 szt. | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

11. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

Zgodnie z *Wytocznymi AOTMiT* w celu określenia niepewności wyników analizy ekonomicznej należy przeprowadzić również wielokierunkową (probabilistyczną) analizę wrażliwości (AWW), w której uwzględnia się parametry, które mają potencjalnie największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej. Ze względu na wybór techniki analitycznej minimalizacji kosztów odstąpiono jednak od przeprowadzania wielokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania z uwzględnionymi komparatorami.

12. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza scenariuszy oraz analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 10.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* zaleca się dokonywanie walidacji modelu składającej się z trzech części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

12.1. Walidacja wewnętrzna

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

Ponadto, sprawdzono czy zmiana ustalonej arbitralnie długości cyklu nie ma znacznego wpływu na wyniki analizy minimalizacji kosztów.

Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14.
Wyniki walidacji wewnętrznej¹⁰

| Parametr | Wartość z analizy podstawowej | Wartość nowa (testowana) | Całkowity koszt różniący - Modafinil | | Całkowity koszt różniący - Metylofenidat | | Całkowity koszt różniący - Pitolisant | | czy wynik oczekiwany? |
|---------------------------------|-------------------------------|--------------------------|--------------------------------------|-----------------|--|-----------------|---------------------------------------|-----------------|-----------------------|
| | | | wartość | zmiana | wartość | zmiana | wartość | zmiana | |
| Analiza podstawowa | n/d | n/d | ██████ | n/d | ██████ | n/d | ██████ | n/d | n/d |
| Horyzont czasowy (tygodnie) | 52 | 1 | ██████ | spadek | ██████ | spadek | ██████ | spadek | Tak |
| Średni wiek pacjenta | 37,53 | 20,00 | ██████ | wzrost | ██████ | wzrost | ██████ | wzrost | Tak |
| CZN Actimodan® 100 mg, 30 szt. | ██████ | ██████ | ██████ | spadek | ██████ | bez zmian | ██████ | bez zmian | Tak |
| CZN Actimodan® 100 mg, 100 szt. | ██████ | ██████ | ██████ | spadek | ██████ | bez zmian | ██████ | bez zmian | Tak |
| Koszt metylofenidatu (PLN/mg) | 0,107 | 0,000 | ██████ | bez zmian | ██████ | spadek | ██████ | bez zmian | Tak |
| Długość cyklu (dni) | 7 | 1 | ██████ | spadek (-0,01%) | ██████ | spadek (-0,01%) | ██████ | spadek (-0,01%) | Tak |

¹⁰ Wyniki przedstawiono dla perspektywy wspólnej

12.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonuje się porównania modelu opisywanego w analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach niniejszej analizy dla populacji wskazanej we wniosku (rozdział 16.1.5.) odnaleziono dwie publikacje: *Bolin 2020* prezentującą wyniki analizy ekonomicznej w omawianym problemie zdrowotnym oraz *NICE 2017*, w której przedstawiono koszty technologii wnioskowanej jak i komparatorów.

Bolin 2020

W odnalezionej, w ramach przeglądu systematycznego, analizie *Bolin 2020* przedstawiono wyniki kosztów-efektywności, zarówno dla porównania PIT vs MOD, jak i dla dodania pitolisantu do terapii modafinilem (MOD vs MOD+PIT), w leczeniu narkolepsji. Koszty całkowite i QALY oszacowano przy użyciu symulacji Monte Carlo, które przeprowadzono dla próby 1000 pacjentów. Metoda ta została wykorzystana ze względu na brak danych pierwotnych z badań klinicznych. W publikacji *Bolin 2020* wykazano przewagę leczenia pitolisantem względem modafinilu w skojarzeniu z wenlafaksyną (leczenie standardowe) w zakresie wyższego efektu zdrowotnego (QALY) przy jednoczesnym wyższym koszcie terapii. Jednakże uzyskany wyższy efekt zdrowotny pitolisantu budzi wątpliwości co do rzetelności. Odnaleziono następujące nieprawidłowości dotyczące wyników badania klinicznego *Dauvilliers 2013* (na którym bazuje *Bolin 2020* w kontekście efektów zdrowotnych) oraz wartości jakości życia uwzględnionych w analizie *Bolin 2020*:

- ⊕ pacjenci przypisywani do kohort pitolisantu (n = 31) oraz modafinilu (n = 33) w badaniu *Dauvilliers 2013* nie zostali odpowiednio zrandomizowani, na co wskazuje znacznie większy średni wiek badanych – 33,0 lat w kohorcie PIT i 40,0 lat w kohorcie MOD. Wiek badanych jest szczególnie istotny w tym kontekście, gdyż wielokrotnie wykazywano korelację jakości życia z wiekiem chorych w badaniach dotyczących innych jednostek chorobowych lub populacji ogólnej. Mimo to badacze zapewniali o losowym przydzielaniu badanych chorych do grup terapeutycznych;
- ⊕ średnia początkowa jakość życia badanych jest istotnie wyższa (p-value = 0,098) w kohorcie stosującej pitolisant (Tabela 15.). Możliwe, że jest to konsekwencja nierównoważenia kohort pod względem wieku;

- ⊕ autorzy analizy ekonomicznej *Bolin 2020* nie brali pod uwagę średniej zmiany jakości życia w czasie badania klinicznego, lecz jedynie wartości bezwzględne na początku i na końcu badania – nie zrównoważone wyniki średnich początkowych wartości jakości życia rzutują zatem na cały horyzont analizy. W konsekwencji w analizie ekonomicznej średnia jakość życia w kohorcie PIT (0,738¹¹) jest wyższa niż w kohorcie MOD (0,726), mimo że zmiana jakości życia jest wyższa w przypadku terapii modafinilem (+13,9 EQ-5D VAS) niż w przypadku terapii pitolisantem (+8,5 EQ-5D VAS) (Tabela 15.).
- ⊕ ponadto w przypadku chorych leczonych pitolisantem jakość życia po 5 latach leczenia została dodatkowo zwiększona do wartości 0,775 – autorzy powołują się na niepublikowane badanie dotyczące wyłącznie kohorty PIT. W analizie nie przypisywano natomiast zwiększenia jakości życia w przypadku chorych leczonych modafinilem, których jakość życia utrzymano na poziomie 0,726, zgodnie z końcowymi wynikami EQ-5D VAS *Dauvilliers 2013*. W publikacji *Bolin 2020* nie wyjaśniono dlaczego jakość życia wśród leczonych modafinilem nie miałyby również wzrosnąć, tak jak w przypadku pitolisantu, który cechował się mniejszym wzrostem jakości życia w badaniu klinicznym (+8,5 vs +13,9 EQ-5D VAS).

Tabela 15.
Jakość życia chorych na narkolepsję w analizie *Bolin 2020*

| Jakość życia (EQ-5D VAS) | Pitolisant | Modafinil | Źródło |
|---------------------------------|-------------|--------------|--|
| Średnia wartość początkowa (SD) | 65,3 (21,3) | 58,7 (19,4) | <i>Dauvilliers 2013</i> |
| Średnia wartość końcowa (SD) | 73,8 (17,8) | 72,6 (16,5) | <i>Dauvilliers 2013</i> |
| Średnia zmiana jakości życia | +8,5 | +13,9 | Obliczone na podstawie <i>Dauvilliers 2013</i> |

W kontekście wyników analizy *Bolin 2020* niepokojące może być również nieuwzględnienie dyskontowania kosztów ani wyników zdrowotnych, mimo długiego (50-letniego) horyzontu czasowego.

W związku z powyższymi zastrzeżeniami wyniki dotyczące zysku zdrowotnego uzyskanego w analizie *Bolin 2020* nie powinny zostać uznane za wiarygodne.

¹¹Wartości EQ-5D VAS z badania *Dauvilliers 2013* przeskalowane (z zakresu 0-100) do zakresu użyteczności 0-1. W tym przypadku z wartości 73,8 na wartość 0,738

analiza *Bolin 2020* oparta była o odmienne zestawy założeń względem analizy opisywanej w niniejszym dokumencie, m.in.:

- ⊕ długość horyzontu czasowego;
- ⊕ wysokość progu opłacalności;
- ⊕ zastosowaną technikę analityczną (analiza kosztów-użyteczności vs analiza minimalizacji kosztów),

Należy podkreślić także fakt, iż interwencja uwzględniona w publikacji *Bolin 2020* (pitolisant) stanowi zawężenie komparatorów rozważanych w niniejszej analizie ekonomicznej, bowiem pitolisant jest tylko jednym z dwóch komparatorów branych pod uwagę w niniejszej analizie.

NICE 2017

W opracowaniu *NICE 2017* przedstawiono koszty pitolisantu i rozpatrywanych w raporcie komparatorów w okresie 30-dniowym w warunkach Wielkiej Brytanii.

Koszty metylofenidatu podane w *NICE 2017* są natomiast porównywalne z kosztami modafinilu,

Podsumowanie walidacji konwergencji

Mimo zróżnicowanej specyfiki systemów ochrony zdrowia w poszczególnych krajach, uzyskano porównywalne wyniki analiz kosztowych *NICE 2017*, *Bolin 2020* oraz niniejszej analizy. W ramach przeglądu systematycznego innych analiz ekonomicznych nie uzyskano rzetelnych dowodów wskazujących na wyższe wyniki zdrowotne wynikające z leczenia którymkolwiek z uwzględnianych komparatorów (pitolisantem lub metylofenidatem) względem leczenia modafinilem. W niniejszej analizie zastosowano zatem podejście konserwatywne, zrównujące efekty zdrowotne wnioskowanej interwencji i komparatorów.

12.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej dokonuje się oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi. Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* ten element walidacji powinien polegać na porównaniu pośrednich danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań.

Walidacja zewnętrzna w postaci zalecanej przez AOTMiT nie była konieczna do przeprowadzenia ze względu na 1-roczy horyzont czasowy analizy. Nie ma zatem potrzeby porównania wyników analizy z długoterminowymi badaniami oceniającymi skuteczność wnioskowanej interwencji.

13. Ograniczenia i założenia

Jako ograniczenie niniejszej analizy należy uznać brak odnalezionych badań klinicznych, które porównałyby bezpośrednio modafinil z metylofenidatem. W związku z powyższym, konserwatywnie odstąpiono od wykorzystania analizy kosztów-użyteczności jako techniki analitycznej, mimo oczekiwanej przewagi modafinilu nad metylofenidatem w kontekście skuteczności i bezpieczeństwa. W przypadku porównania z MET w ramach *Analizy klinicznej* zdecydowano się jedynie na zestawienie wyników z publikacji opisującej skuteczność metylofenidatu z wybranymi badaniami jednoramiennymi dla MOD, które dowiodło skuteczności modafinilu w leczeniu nadmiernej senności w ciągu dnia, redukcji epizodów katapleksji czy halucynacji (rozdział 5.).

W przypadku porównania skuteczności modafinilu z pitolisantem uwzględniono wyniki badania randomizowanego *HARMONY I*, na podstawie którego wpływ wymienionych technologii na punkty końcowe związane z nadmierną sennością oceniono jako zbliżony, jednakże nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między interwencjami w odniesieniu do hipotezy *non-inferiority*. Na podstawie *Analizy klinicznej* stwierdzono, że MOD jest nie gorszy niż PIT w odniesieniu do nadmiernej senności, oceny czujności oraz jakości życia chorych podczas terapii.

Biorąc pod uwagę fakt, iż w ramach uwzględnionych w *Analizie klinicznej* badań nie udowodniono niższej skuteczności wnioskowanej interwencji względem komparatorów, w niniejszej analizie przyjęto założenie o braku różnic w skuteczności terapii - zdecydowano się jedynie na przedstawienie oszacowania różnicy kosztów stosowania porównywanych technologii medycznych, co jest ograniczeniem w kontekście ekonomicznej ewaluacji działania uwzględnionych interwencji. Założono również brak różnic dotyczących śmiertelności chorych oraz że chorzy przyjmują porównywane technologie przy uwzględnieniu tej samej krzywej dyskontynuacji leczenia¹². Zastosowana została zatem technika analityczna minimalizacji kosztów (CMA) polegająca na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatorów przy braku różnic w wynikach zdrowotnych. Przyjęcie takiego podejścia

¹²scenariusze, w których porównywane terapie miały różne krzywe dyskontynuacji, testowano w analizie wrażliwości (rozdział 6.3.)

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

W niniejszej analizie wystąpiła również potrzeba modelowania krzywej dyskontynuacji leczenia na dłuższy niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (52-tygodniowy). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości.

W ramach kosztów stosowania porównywanych technologii medycznych uznano, że koszty leków przeciwdepresyjnych mogą zostać pominięte, ze względu na to, że są one przyjmowane niezależnie od stosowanej terapii. Wynika to z faktu, że leki te nie są one optymalną opcją w leczeniu narkolepsji i w przypadku zmiany terapii, np. z metylofenidatu na modafinil, ich stosowanie nie uległoby zmianie (tj. jeśli były stosowane to będą dalej stosowane, a jeśli nie to nie zaczną być stosowane), [REDACTED]

[REDACTED] Zatem koszt inkrementalny dotyczący porównania modafinilu z metylofenidatem lub pitolisantem byłby taki sam niezależnie od tego, czy koszty leków przeciwdepresyjnych są uwzględniane w ramach kategorii kosztowych, czy nie.

Kolejne ograniczenie niniejszej analizy związane jest ze sposobem obliczania średnich dawek pitolisantu i modafinilu w poszczególnych cyklach, które wykazują decydujący wpływ na końcowy wynik analizy. Z uwagi na to, że dawkowanie tych substancji czynnych jest ustalane indywidualnie dla każdego chorego na podstawie odpowiedzi na leczenie, a dobową dawkę można być modyfikowaną między 4,5 mg a 36 mg, dla pitolisantu, oraz między [REDACTED] dla modafinilu, istnieje niepewność związana ze sposobem szacowania średniej dawki w cyklu leczenia.

Przyjęcie parametrów klinicznych (wiek, rozkład płci) dla chorych na podstawie badania *HARMONY I* [Dauvilliers 2013] związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce.

Ponadto przyjęto na potrzeby analizy, że 1 rok trwa dokładnie 52 tygodnie.

14. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalności stosowania modafinilu względem metylofenidatu oraz pitolisantu w leczeniu chorych na nadmierną senność związaną z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji. Wykorzystano technikę minimalizacji kosztów, która polega na porównaniu wyłącznie kosztów związanych ze stosowaniem zestawionych terapii.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych skonstruowano niejednorodny model Markowa. Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie *danych refundacyjnych NFZ, Wykazu leków refundowanych* oraz opracowania *AOTMiT Modafinilum 2019*. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w 52-tygodniowym horyzoncie czasowym.

W ramach niniejszej analizy wykazano, że koszty leczenia z zastosowaniem modafinilu są, zarówno w perspektywie płatnika publicznego, jak i perspektywie wspólnej, [REDAKOWANE] od kosztów leczenia z zastosowaniem pitolisantu.

W ramach niniejszej analizy wykazano, że koszty leczenia z zastosowaniem modafinilu są, zarówno w perspektywie płatnika publicznego, jak i perspektywie wspólnej, [REDAKOWANE] od kosztów leczenia z zastosowaniem metylofenidatu.

Należy jednak wziąć pod uwagę fakt, że metylofenidat nie jest obecnie finansowany przez płatnika publicznego we wnioskowanym wskazaniu a chory zmuszony jest do samodzielnego zakupu leku. Ponadto, odnalezione w ramach *Analizy klinicznej* badanie *Reinish 1995* wskazuje na skuteczność kliniczną modafinilu w kontekście m.in. redukcji nasilenia objawów narkolepsji oraz redukcji nadmiernej senności w ciągu dnia mierzonej skalą ESS, przy niewykazaniu istotnych statystycznie różnic w ocenie zmian (względem wartości początkowych) dla parametrów snu w przypadku terapii metylofenidatem. Może to świadczyć o przewadze modafinilu nad metylofenidatem w skuteczności klinicznej, co jednak nie było możliwe do uchwycenia w niniejszej analizie ze względu na ograniczone dane; stąd decyzja o zrównaniu skuteczności klinicznej modafinilu i metylofenidatu skutkująca przeprowadzeniem analizy minimalizacji kosztów, zamiast analizy kosztów-użyteczności. Dodatkowo

metylofenidat cechuje się gorszym, niż modafinil, profilem bezpieczeństwa. Stosowanie metylofenidatu wiąże się z ryzykiem wystąpienia zaburzeń psychicznych oraz poważnych działań niepożądanych, m.in. ze strony układu sercowo-naczyniowego i układu nerwowego, przy akceptowanym profilu bezpieczeństwa modafinilu. Często terapia metylofenidatem powoduje u chorych rozwój tolerancji na lek, co zwiększa prawdopodobieństwo nadużywania leku i w konsekwencji zwiększa ryzyko rozwoju uzależnienia, prowadzącego do przedawkowania, a nawet zgonu. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Narkolepsja jest rzadką, przewlekłą chorobą istotnie wpływającą na codzienne funkcjonowanie chorych i ich jakość życia. Jej główne objawy – nadmierna senność w ciągu dnia oraz, w przypadku niektórych chorych, katapleksja i/lub zaburzony sen nocny – powodują znaczne ograniczenie w sferze socjalnej (epizody katapleksji wyzwalane są przez subiektywne, związane z emocjami bodźce) oraz zawodowej (nadmierna senność w ciągu dnia ogranicza aktywność chorych). Redukcja powyższych objawów stanowi główny cel terapeutyczny w leczeniu narkolepsji, umożliwiając chorym prawidłowe funkcjonowanie w społeczeństwie. Choroba, niezrozumiana przez społeczeństwo, przyczynia się do stygmatyzacji chorych.

Finansowanie modafinilu u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu nadmiernej senności związanej z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji i oraz przyczyni się do poprawy jakości życia chorych.

Biorąc pod uwagę rzadkie wskazanie do stosowania leku Actimodan®, wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność leczenia oraz stosunkowo niski koszt terapii, względem jedyne refundowanego obecnie leku we wnioskowanym wskazaniu (pitolisantu), finansowanie modafinilu z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne.

15. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny przedstawiony w rozdziale. W przeglądzie odnaleziono dwie publikacje: *Bolin 2020*, w której zaprezentowano wyniki analizy ekonomicznej w omawianym problemie zdrowotnym, oraz *NICE 2017*, w której przedstawiono koszty technologii wnioskowanej i komparatorów.

Warto zaznaczyć, że w ramach walidacji konwergencji (rozdział 12.2.) wykazano szereg ograniczeń wskazujących na to, że wyniki dotyczące efektów zdrowotnych w analizie *Bolin 2020* nie są wiarygodne w kontekście porównania terapii pitolisantem i modafinilem, co rzutuje również na wiarygodność wyników opłacalności kosztowej. Wyniki kosztowe oraz QALY przedstawione w publikacji *Bolin 2020* dla wybranych porównań zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 16.
Wyniki analizy kosztów-użyteczności opisanej w publikacji *Bolin 2020*

| Interwencja | Komparator | Koszt inkrementalny (SEK)* | Inkrementalny wynik zdrowotny (QALY)* | ICUR (SEK/QALY) | Opłacalność kosztowa interwencji wzgl. komparatora** |
|---------------------------------|--------------------------|----------------------------|---------------------------------------|-----------------|--|
| Pitolisant (monoterapia) | modafinil + wenlafaksyna | 360 704 034 | 734 | 491 128 | TAK |
| Pitolisant dodany do modafinilu | modafinil + wenlafaksyna | 387 098 317 | 1 086 | 356 337 | TAK |

*analiza dotyczy leczenia 1000 chorych w 50-letnim horyzoncie czasowym

**próg opłacalności wynosi 500 000 SEK/QALY

Tabela 17.
Dane odnalezione w publikacji *NICE 2017*

| Technologia | Dawka | Koszt miesięczny (GBP) |
|---------------|--|------------------------|
| Pitolisant | Od 4,5 do 36 mg raz dziennie | Od 310,00 do 620,00 |
| Modafinil | Początkowo 200 mg dziennie; następnie dawka dostosowywana w zależności od odpowiedzi w przedziale 200-400 mg | Od 6,59 do 32,38 |
| Metylofenidat | Od 10 do 60 mg dziennie | Od 6,06 do 32,76 |

Zarówno niniejsza analiza jak i odnalezione publikacje wskazują na niższy koszt wnioskowanej interwencji w porównaniu do pitolisantu. Dodatkowo, publikacja *NICE 2017* ukazuje

porównywalne koszty modafinilu w stosunku do metylofenidatu. [REDACTED]

[REDACTED]

Dodatkowo, w niniejszej analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu.

16. Załączniki

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

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

16.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

Kryteria włączenia badań:

- ⊗ **populacja:** chorzy na narkolepsję z katapleksją lub bez katapleksji;
- ⊗ **interwencja:** modafinil;
- ⊗ **komparatory:** metylofenidat oraz pitolisant;
- ⊗ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

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

16.1.2. Strategia wyszukiwania

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

Tabela 18.

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

| Nr | Zapytanie | Liczba trafień w bazie Medline | Liczba trafień w bazie Cochrane |
|----|---|--------------------------------|---------------------------------|
| #1 | "cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost* | 1 879 288 | 131 672 |
| #2 | Actimodan OR modafinil | 2 231 | 1 072 |
| #3 | #1 AND #2 | 101 | 56 |

Data ostatniego wyszukiwania: 25.11.2024 r.

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę NICE. Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane z problemem zdrowotnym oraz stosowaną interwencją i komparatorami. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 19.

Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

| Nr | Zapytanie | Liczba trafień w bazie NICE |
|----|-----------|-----------------------------|
| #1 | Actimodan | 0 |
| #2 | modafinil | 6 |

Data ostatniego wyszukiwania: 25.11.2024 r.

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

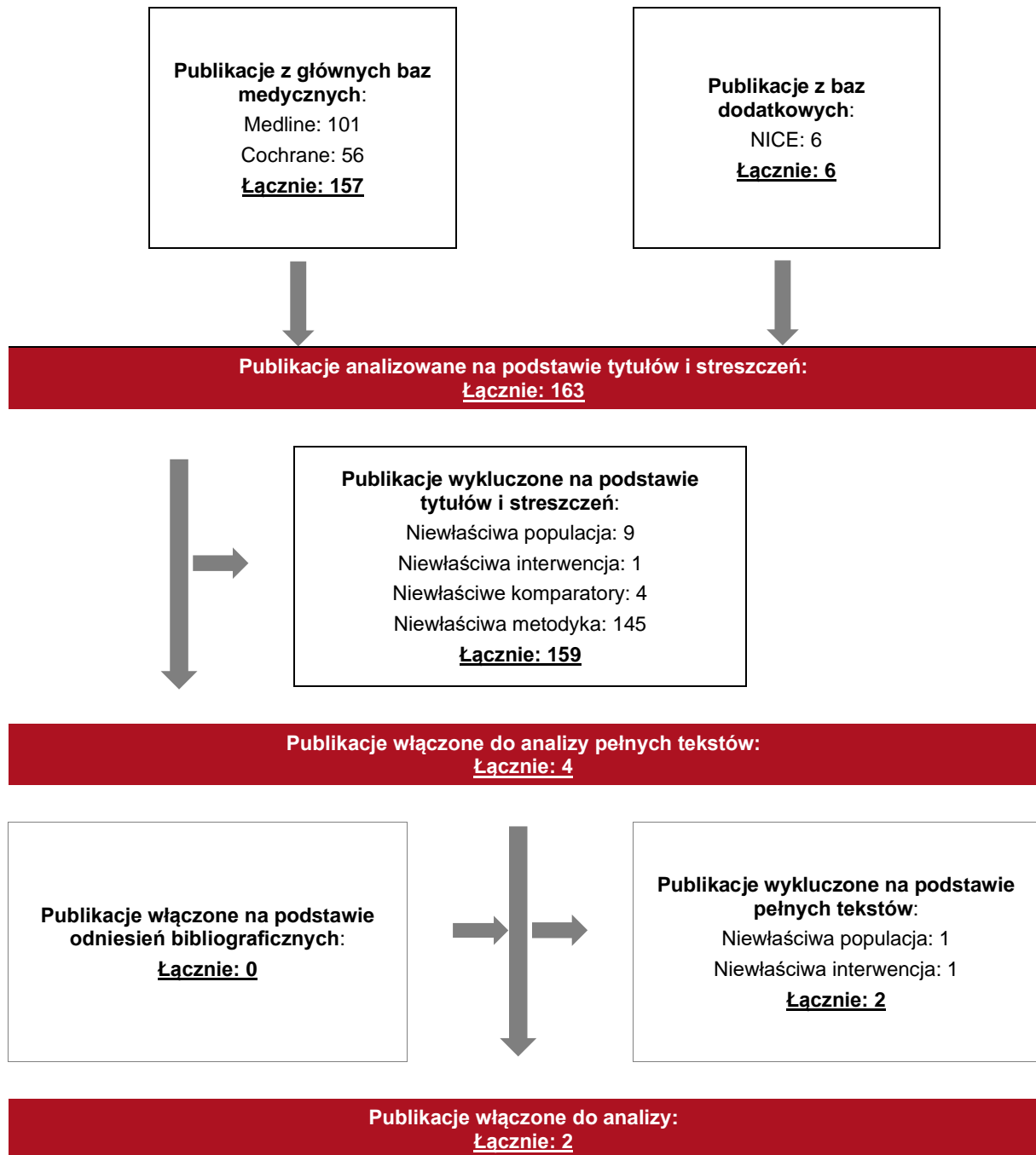
16.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 16.1.1.

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

Rysunek 1.

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



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 163 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊕ w bazie Medline odnaleziono 101 publikacji;
- ⊕ w bazie Cochrane odnaleziono 56 publikacji;
- ⊕ w bazie NICE odnaleziono 6 publikacje.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono dwie publikacje: *Bolin 2020*, w której zaprezentowano wyniki analizy ekonomicznej w omawianym problemie zdrowotnym, oraz *NICE 2017*, w której przedstawiono koszty technologii wnioskowanej i komparatorów.

16.1.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* wyniki odnalezionej w ramach przeglądu systematycznego analizy ekonomicznej *Bolin 2020* oraz opracowania *NICE 2017* przedstawiono w dyskusji (rozdział 15.).

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

Tabela 20.
Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

| Nr | Zadanie | Tak/Nie/nie dotyczy |
|------|---|--------------------------------|
| 1. | Analiza podstawowa analizy ekonomicznej | TAK, rozdział 1. – rozdział 9. |
| 2. | Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej | TAK, rozdział 10. |
| 3. | Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej: | n/d |
| 3.1. | w populacji wskazanej we wniosku | TAK, rozdział 16.1. |
| 3.2. | w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane) | n/d |
| 4. | Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> • oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii • oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii | TAK, rozdział 9. |
| 5. | Oszacowanie kosztu uzyskania | n/d |
| 5.1. | dotodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią | n/d (analiza CMA) |
| 5.2. | dotodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość) | n/d (analiza CMA) |
| 6. | Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności | n/d (analiza CMA) |
| 7. | Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną) | TAK, rozdział 9.1. |
| 7.1. | Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero | TAK, rozdział 9.1. |
| 8. | Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera: | n/d |

| Nr | Zadanie | Tak/Nie/nie dotyczy |
|-------|---|--|
| 8.1. | oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia | TAK, rozdział 9.2. |
| 8.2. | oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych; | TAK, rozdział 9.2. |
| 8.3. | kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. | TAK, rozdział 9.2. |
| 9. | Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji | TAK, rozdział 8. |
| 10. | Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji | TAK, rozdział 13. |
| 11. | Dokument elektroniczny umożliwiający: | n/d |
| 11.1. | powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8. | TAK |
| 11.2. | przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii | TAK |
| 12. | Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby | n/d |
| 13. | Analiza wrażliwości zawiera: | n/d |
| 13.1. | określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8. | TAK, rozdział 10. |
| 13.2. | uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności | TAK, rozdział 10. |
| 13.3. | oszacowania, o których mowa w pkt 4.-5. i 8, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej | TAK, rozdział 10. |
| 14. | Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach: | n/d |
| 14.1. | z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych | TAK |
| 14.2. | z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy | TAK |
| 15. | Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka | NIE |
| 16. | Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy | TAK |
| 17. | Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok) | NIE (horyzont analizy nie przekracza 1 roku) |

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

17. Spis tabel

| | |
|---|----|
| Tabela 1. Średni błąd kwadratowy dopasowania krzywej dyskontynuacji leczenia do danych z badania <i>HARMONY I</i> | 23 |
| Tabela 2. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne | 27 |
| Tabela 3. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej..... | 31 |
| Tabela 4. Ceny modafinilu, metylofenidatu oraz pitolisantu uwzględnione w analizie ekonomicznej (PLN) | 34 |
| Tabela 5. Koszty różniące stosowania porównywanych technologii wykorzystane w modelu (PLN) | 35 |
| Tabela 6. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia | 36 |
| Tabela 7. Zestawienie oszacowań kosztów różniących, wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej i komparatorów, oraz cen progowych leku Actimodan® | 40 |
| Tabela 8. Wyniki analizy CUR | 41 |
| Tabela 9. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorami..... | 42 |
| Tabela 10. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – perspektywa płatnika publicznego, porównanie modafinil vs metylofenidat..... | 44 |
| Tabela 11. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – perspektywa wspólna, porównanie modafinil vs metylofenidat | 45 |
| Tabela 12. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – perspektywa płatnika publicznego, porównanie modafinil vs pitolisant..... | 47 |

| | |
|--|----|
| Tabela 13. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – perspektywa wspólna, porównanie modafinil vs pitolisant | 48 |
| Tabela 14. Wyniki walidacji wewnętrznej..... | 53 |
| Tabela 15. Jakość życia chorych na narkolepsję w analizie <i>Bolin 2020</i> | 55 |
| Tabela 16. Wyniki analizy kosztów-użyteczności opisaney w publikacji <i>Bolin 2020</i> | 62 |
| Tabela 17. Dane odnalezione w publikacji <i>NICE 2017</i> | 62 |
| Tabela 18. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych..... | 65 |
| Tabela 19. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych | 65 |
| Tabela 20. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> | 69 |

18. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą67

19. Bibliografia

| Publikacja/Źródło danych | Referencje |
|--|---|
| Analiza kliniczna | <i>Actimodan® (modafinil) w leczeniu dorosłych chorych na nadmierną senność związaną z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji. Analiza kliniczna</i> , MAHTA 2024 |
| Analiza problemu decyzyjnego | <i>Actimodan® (modafinil) w leczeniu dorosłych chorych na nadmierną senność związaną z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji. Analiza problemu decyzyjnego</i> , MAHTA 2024 |
| Analiza wpływu na system ochrony zdrowia | <i>Actimodan® (modafinil) w leczeniu dorosłych chorych na nadmierną senność związaną z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia</i> , MAHTA 2024 |
| AOTMiT modafinilum 2019 | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Modafinilum we wskazaniach: hipersomnia, narkolepsja, narkolepsja z katapleksją, zaburzenia snu, obturacyjny bezdech senny Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację</i> , Warszawa 2019, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/013/RPT/OT.4311.1.2019_Modafinilum_7.03.2019.pdf (data dostępu: 25.11.2024 r.) |
| Bolin 2020 | Bolin K., Niska PÅ., Pirhonen L., i in. <i>The cost utility of pitolisant as narcolepsy treatment</i> . <i>Acta Neurol Scand.</i> 2020 Apr;141(4):301-310. doi: 10.1111/ane.13202. Epub 2020 Jan 16. PMID: 31838740 |
| Cambron-Mellot 2022 | Cambron-Mellott M., Mettam S., Li V. i in., <i>Examining the impact of excessive daytime sleepiness on utility scores in patients with obstructive sleep apnoea and/or narcolepsy in five European countries</i> . <i>BMC Neurol.</i> 2022 Aug 25;22(1):317 |
| ChPL Actimodan® | Charakterystyka Produktu Leczniczego Actimodan® |
| ChPL Wakix® | Charakterystyka Produktu Leczniczego Wakix® |
| Dane od Wnioskodawcy | Dane dostarczone przez Wnioskodawcę w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej. |
| Dane refundacyjne NFZ | NFZ, Komunikaty DGL – Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (sierpień 2024 r.) |
| Dauvilliers 2013 | Dauvilliers Y., Bassetti C., Lammers G. J. i in., <i>HARMONY I study group., Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial</i> , <i>Lancet Neurol</i> 2013, 12 (11): 1068-1075 |
| Dodel 2007 | Dodel R., Peter H., Spottke A. i in., <i>Health-related quality of life in patients with narcolepsy</i> , <i>Sleep Med.</i> 2007 Nov;8(7-8):733-41 |
| EMA AR 2015 | European Medicines Agency, <i>Assessment report, Wakix, EMA/828546/2015</i> , 2015, 1-102 |
| FDA Ritalin® label | Food and Drug Administration, <i>Highlights of Prescribing Information, Ritalin®, 2023</i> , https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/010187s092s096lbl.pdf (data dostępu: 25.11.2024 r.) |
| Kallweit 2017 | Kallweit, U., Schmidt, M., Bassetti C. L., <i>Patient-Reported Measures of Narcolepsy: The Need for Better Assessment</i> , <i>J Clin Sleep Med</i> 2017, 13 (5): 737-744 |
| NICE 2017 | NICE, <i>Narcolepsy with or without cataplexy in adults: pitolisant, Evidence summary [ES8]</i> , Published: 14 March 2017 |
| NICE technology appraisals | National Institute for Health and Clinical Excellence. <i>Guide to the Methods of Technology Appraisals</i> . 2013 |
| Reinish 1995 | Reinish L. W., MacFarlane J. G., Sandor P., Shapiro C. M., <i>REM Changes in Narcolepsy With Selegiline</i> , <i>Sleep</i> 1995, 18 (5): 362-367 |

| Publikacja/Źródło danych | Referencje |
|---|--|
| Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań | Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu |
| Tablice trwania życia 2023 | Główny Urząd Statystyczny, Tablice trwania życia 1990-2023 https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2023-roku,2,18.html (data dostępu: 25.11.2024 r.) |
| Ustawa o refundacji | Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.) |
| Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej | Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135 |
| WHOCC | https://www.whooc.no/atc_ddd_index/ (data dostępu: 25.11.2024 r.) |
| Wykaz leków refundowanych | Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r. |
| Wytoczne AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytoczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016 |