



---

**Voydeya<sup>®</sup> (danikopan) jako lek dodatkowy do stosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna**

**ANALIZA EKONOMICZNA**



Kraków, wrzesień 2024

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ

<b>Analizę ekonomiczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)</b>	<b>Centrum HTA Sp. z o.o. Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792</b>	
<b>Autorzy analizy ekonomicznej</b>	<b>Imię i nazwisko</b>	<b>Wkład pracy</b>
<b>Analiza ekonomiczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)</b>	<b>AstraZeneca Pharma Poland ul. Postępu 14 02-676 Warszawa</b>	
<b>Konflikt interesów</b>	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności Centrum HTA	

---

**SPIS TREŚCI**

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU .....	4
STRESZCZENIE .....	5
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ .....	11
2. PROBLEM DECYZYJNY .....	11
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA .....	13
2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE .....	15
2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ .....	19
2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH .....	20
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ .....	25
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA .....	25
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA .....	26
3.3. HORYZONT CZASOWY .....	26
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ .....	27
3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH .....	30
3.6. OCENA KOSZTÓW .....	44
3.7. DYSKONTOWANIE .....	59
3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI .....	59
3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ .....	61
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ .....	66
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ .....	66
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI .....	70
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY .....	77
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA .....	78
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA .....	78
6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ .....	78
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA .....	78
7. DYSKUSJA .....	78
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE .....	79
9. BIBLIOGRAFIA .....	81
10. SPIS TABEL .....	85
11. SPIS RYSUNKÓW .....	86
12. ANEKS .....	87
12.1. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI .....	87
12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH .....	92
12.3. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI .....	100
12.4. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY .....	103

Voydeya® (danikopan) jako lek dodatkowy do stosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna. Analiza ekonomiczna.



## INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
<b>ALPHA</b>	Akronim badania, w którym porównywano stosowanie danikopanu z placebo, dodanych do terapii rawulizumabem lub ekulizumabem, w leczeniu niedokrwistości spowodowanej hemolizą zewnątrzkrwiniową u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) [54]
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BIA</b>	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> ; Analiza wpływu na budżet
<b>BTH</b>	ang. <i>Breakthrough Hemolysis</i> ; Przełomowa hemoliza
<b>CEA</b>	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i> ; Analiza kosztów-efektywności
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
<b>DSA</b>	ang. <i>Deterministic Sensitivity Analysis</i> ; Deterministyczna analiza wrażliwości (tu: jedno- i wielokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszowa)
<b>ICD-10</b>	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10<sup>th</sup> Revision</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10.
<b>ICUR</b>	ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
<b>INMB</b>	ang. <i>Incremental Net Monetary Benefit</i> ; Inkrementalna korzyść monetarna netto
<b>LCI</b>	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
<b>PEGASUS</b>	Akronim badania, w którym porównywano stosowanie pegcetakoplanu względem kontynuacji leczenia ekulizumabem w analizowanym wskazaniu [55], [65]-[67]
<b>Perspektywa płatnika publicznego</b>	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia i Ministra Zdrowia)
<b>Perspektywa wspólna</b>	Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (perspektywa płatnika za świadczenia medyczne)
<b>PICO</b>	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
<b>PNH</b>	ang. <i>Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria</i> ; Nocna napadowa hemoglobinuria
<b>PSA</b>	ang. <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i> ; Probabilistyczna analiza wrażliwości
<b>QALY</b>	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość
<b>UCI</b>	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności

## STRESZCZENIE

### CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Voydeya® (danikopan) łącznie z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna w trakcie leczenia inhibitorem C5, w ramach programu lekowego.

W analizie przyjęto, że wnioskowana technologia w przypadku refundacji będzie włączona do programu lekowego „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)” opisanego w załączniku B.96. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] (program zwany dalej programem B.96.).

### METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

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

- populację stanowili dorośli pacjenci z nocną napadową hemoglobinurią (ang. *Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria*, PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna w trakcie leczenia inhibitorem C5, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania wnioskowanej technologii [57] oraz kryteriami włączenia, opisanymi w ramach proponowanego programu lekowego (P);
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Voydeya® (danikopan pod postacią tabletek o mocy 100 mg i 50 mg) w dawkach zgodnych z Charakterystyką produktu leczniczego [57], tj. 150 mg trzy razy na dobę lub 200 mg trzy razy na dobę (I);
- wnioskowaną technologię (podawaną obok leczenia bazowego obejmującego stosowanie inhibitora C5 – rawulizumabu lub ekulizumabu) porównano ze:
  - stosowaniem pegcetakoplanu we wnioskowanym wskazaniu w dawkowaniu zgodnym z opisem programu lekowego B.96 (główny komparator, jedyny refundowany we wnioskowanym wskazaniu od września 2023 roku, który z wysokim prawdopodobieństwem będzie zastępowany przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji);
  - kontynuacją stosowania inhibitorów C5 (rawulizumabu lub ekulizumabu) bez dodania danikopan lub zmiany leczenia na pegcetakoplan (komparator dodatkowy uwzględniony w celu spełnienia minimalnych wymagań [3] – uwzględniono schemat leczenia, który teoretycznie może być stosowany w analizowanym wskazaniu, ale ze względu na objęcie refundacją pegcetakoplanu w 2023 roku we wnioskowanym wskazaniu z wysokim prawdopodobieństwem nie będzie wykorzystywany w praktyce klinicznej w momencie podejmowania decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii i z tej przyczyny nie będzie w istotnym stopniu zastępowany przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji) (C);
- opierając się na wynikach Analizy klinicznej [41] w opracowaniu:
  - uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a kontynuacją leczenia inhibitorem C5 w zakresie: prawdopodobieństwa uniezależnienia się od przetoczeń krwi, prawdopodobieństwa zwiększenia poziomu hemoglobiny powyżej 9,5 g/dl, prawdopodobieństwa wystąpienia zależnego od przetoczeń krwi przeładowania żelazem i ryzyka zdarzeń niepożądanych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii;

Voydeya® (danikopan) jako lek dodatkowy do stosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna. Analiza ekonomiczna.



- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*; QALY), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*; ICUR), inkrementalnej korzyści monetarnej netto (ang. *Incremental Net Monetary Benefit*, INMB) oraz cen progowych ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

Uwzględniono cenę zbytu netto wnioskowanej technologii na poziomie [REDACTED]

W opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w ramach nowej grupy limitowej ze względu na brak odpowiednika refundowanego w analizowanym wskazaniu, udowodnioną przewagę kliniczną danikopanu nad interwencją nieuwzględniającą jego stosowania (badanie ALPHA) oraz różnice w schematach leczenia wnioskowanej technologii i pegcetakoplanu, które nie pozwalają na zastąpienie samego danikopanu przez stosowanie jedyne refundowanego we wnioskowanym wskazaniu leku – pegcetakoplanu. Danikopan podawany jest łącznie z rawulizumabem lub ekulizumabem podczas gdy pegcetakoplan, poza początkowym okresem leczenia, stosowany jest w monoterapii. Obydwa schematy leczenia różnią się mechanizmem działania, częstotliwością podawania oraz drogą podawania. Na tej podstawie uznano, że refundacja w osobnej grupie limitowej jest zgodna z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji [30].

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

W opracowaniu uwzględniono koszt wnioskowanej technologii skalkulowany przy uwzględnieniu proponowanych cen zbytu netto oraz zapisów ustawy o refundacji [30]. Koszt pozostałych leków określono na podstawie: informacji uzyskanych od Wnioskodawcy (rzeczywisty koszt rawulizumabu), średniego kosztu ekulizumabu w maju 2024 roku [70], średniego kosztu leków pod postacią tabletek zawierających 1,5 lub 1 mln j.m substancji czynnej *Phenoxymethylpenicillinum* [37], [87], średniego kosztu opakowania leku Desferal® (*Deferoxamine Mesilate*) [38], [39] oraz kosztu pegcetakoplanu określonego na podstawie danych NFZ z 2023 roku [71], [72] [REDACTED]

Wnioskowana technologia nie jest finansowana ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Od września 2023 roku pacjenci z analizowanej populacji mają możliwość stosowania pegcetakoplanu w ramach programu B.96 [37]. Przed wrześniem 2023 roku pacjent z PNH w przypadku wystąpienia anemii mógł jedynie kontynuować stosowanie inhibitora C5. W ramach niniejszej analizy uwzględniono obydwa schematy leczenia pacjentów z analizowanej populacji. Niemniej jednak na uwagę zasługuje fakt, iż pegcetakoplan stanowi jedyny opcjonalny schemat leczenia, który jest zarejestrowany i objęty refundacją we wnioskowanym wskazaniu. Co więcej, modelowanie przeprowadzone w ramach Analizy wpływu na budżet [88] przy uwzględnieniu dostępnych danych NFZ dotyczących pacjentów leczonych w programie B.96 [52], [53] oraz zaakceptowanych przez AOTMiT założeń analiz dla pegcetakoplanu [53] wykazało, że w latach 2025 – 2027 stopień wykorzystania pegcetakoplanu wśród

pacjentów z analizowanej populacji będzie mieścić się od 87% w wariancie minimalnym do 100% w pozostałych wariantach. W wariancie prawdopodobnym żaden pacjent (od 0 do 2 w skrajnych scenariuszach) z analizowanej populacji nie będzie kontynuował stosowania inhibitora C5 w momencie objęcia refundacją wnioskowanej technologii.

Przedstawione powyżej aspekty świadczą, że pomimo iż we wnioskowanym wskazaniu teoretycznie możliwe jest zastosowanie zarówno pegcetakoplanu jak i kontynuacji inhibitora C5, to w praktyce klinicznej wnioskowana technologia będzie zastępowała praktycznie wyłącznie stosowanie pegcetakoplanu; tym samym pegcetakoplan został uwzględniony jako główny komparator. Kontynuacja stosowania inhibitora C5 została uwzględniona wyłącznie w celu spełnienia minimalnych wymagań [3].

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego badań klinicznych [41]. Uwzględniono dostępne dane kliniczne dotyczące bezpośredniego porównania wnioskowanej technologii z samą kontynuacją stosowania inhibitora C5 bez dodania danikopanu – badanie ALPHA oraz wyniki porównania pośredniego wnioskowanej technologii pegcetakoplanem na podstawie wyników badania ALPHA i wyników badania PEGASUS.

Na podstawie wyników Analizy klinicznej [41] w opracowaniu uwzględniono różnice w skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii oraz kontynuacji stosowania inhibitora C5 bez dodania danikopanu. Co więcej, uznano, że nie są dostępne dowody naukowe potwierdzające przewagę wnioskowanej technologii nad stosowaniem pegcetakoplanu. Tym samym w ramach analizy podstawowej uwzględniono taką samą skuteczność oraz taki sam profil bezpieczeństwa wnioskowanej technologii i pegcetakoplanu. Mając na uwadze, iż zestawienie dostępnych danych dotyczących ryzyka wystąpienia przełomów hemolitycznych sugeruje mniejsze prawdopodobieństwo ich wystąpienia po zastosowaniu danikopanu względem pegcetakoplanu, w ramach analizy wrażliwości uwzględniono różnice w skuteczności klinicznej danikopanu i pegcetakoplanu – testowano scenariusze uwzględniające naiwne zestawienie wyników badań ALPHA i PEGASUS oraz wyniki porównania pośredniego skorygowanego o różnice w charakterystykach wyjściowych pacjentów włączonych do ww. badań [41].

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

Ustalono, że wyniki analizy z obydwu perspektyw są tożsame. Nie zidentyfikowano kategorii kosztu istotnie różniącego porównywane opcje terapeutyczne z perspektywy świadczeniobiorcy.

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

Zestawiono koszty i konsekwencje stosowania porównywanych interwencji w dożywnym horyzoncie czasowym. Przeprowadzono analizę inkrementalną z kalkulacją inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności. Określone współczynniki porównano z progiem opłacalności wynoszącym 190 380 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość (trzykrotność produktu krajowego brutto *per capita* w latach 2019 – 2021).

Uznano, że zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30] ze względu na brak badania klinicznego wykazującego przewagę kliniczną danikopanu nad pegcetakoplanem. Tym samym przedstawiono oszacowania, o których mowa w § 5 ust. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3].

Uwzględniono dożywny horyzont czasowy analizy kosztów-użyteczności (█ roku, tj. od średniego wieku uczestników badania ALPHA wynoszącego 54,3 lat do osiągnięcia wieku 100 lat). Tak skalkulowany horyzont czasowy odpowiadał horyzontowi czasowemu analizy ekonomicznej oceniającej główny komparatora dla wnioskowanej technologii – pegcetakoplan [53].

Voydeya® (danikopan) jako lek dodatkowy do stosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna. Analiza ekonomiczna.



Uwzględniony horyzont czasowy odpowiada oczekiwanej długości życia pacjentów z analizowanej populacji określonej na podstawie wyników modelowania (w ramach tego horyzontu czasowego umiera  $\geq 99\%$  pacjentów) oraz odzwierciedla oczekiwaną długość życia osoby z populacji generalnej Polski [46] będącej w wieku kohorty pacjentów włączonych do międzynarodowego badania ALPHA (średni wiek 54,3 roku; 58,7% kobiet; średnia oczekiwana długość dalszego życia wynosząca 27,4 roku [46]) lub pacjentów którzy mogli by zostać włączeni do tego badania (powyżej 18 roku życia – oczekiwana długość dalszego życia wynosząca 64,4 roku w przypadku kobiet oraz 57,1 roku w przypadku mężczyzn [46]).

Aspekt ten zapewnia, że w zadanym horyzoncie czasowym żadna z grup wieku modelowanych kohort pacjentów nie będzie żyła dłużej niż standardowa osoba z populacji generalnej Polski.

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

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy. Przeprowadzono analizę wrażliwości jednokierunkową, wielokierunkową oraz wartości skrajnych. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania. Zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum – maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI. W przypadku parametrów, dla których zakres niepewności nie został określony, przyjęto błąd standardowy na poziomie 25% wartości analizy podstawowej; parametry testowano również w analizie wrażliwości w zakresie  $\pm 100\%$  wartości analizy podstawowej (tj. od wartości równej 0 do dwukrotnie wyższej niż w analizie podstawowej).

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

## WYNIKI I WNIOSKI

### Porównanie z pegcetakoplanem (główny komparator)

W ramach analizy ekonomicznej ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Voydeya® w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna w trakcie leczenia inhibitorem C5 w horyzoncie trwania życia (█ roku) jest:

- związane z podobnymi wynikami zdrowotnymi i taką samą liczbą lat życia skorygowanych o jakość (QALY) względem stosowania pegcetakoplanu;
- tańsze o █ względem stosowania pegcetakoplanu.

Mając na uwadze niższy koszt oraz takie same efekty kliniczne wnioskowanej technologii i pegcetakoplanu, w analizie wykazano opłacalność stosowania wnioskowanej technologii w miejsce pegcetakoplanu.

W ramach analizy wrażliwości wykazano wysoką stabilność ww. wniosku. Ustalono, że w przypadku realizacji wszystkich 48 scenariuszy analizy wrażliwości stosowanie wnioskowanej technologii było opłacalne względem stosowania pegcetakoplanu, tj. było tańsze przy takich samych efektach lub dominowało nad stosowaniem pegcetakoplanu.

Wykazano, że najwyższy wpływ na wysokość kosztu inkrementalnego miały założenia dotyczące: uwzględnienia kosztu inhibitorów C5 (scenariusz teoretyczny oceniający poprawność strukturalną modelu), wysokości stóp dyskontowych, uwzględnienia różnic w skuteczności klinicznej danikopanu i pegcetakoplanu oraz długości horyzontu czasowego analizy.

W ramach scenariuszy analizy wrażliwości uwzględniających różnice w skuteczności klinicznej danikopanu i pegcetakoplanu ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii wiązało się z niższym kosztem (o około █ na pacjenta w horyzoncie



█ roku; wzrost oszczędności przede wszystkim ze względu na różnice w ryzyku występowania przełomowych hemoliz między danikoplanem a pegcetakoplanem) oraz większą liczbą lat życia skorygowanej o jakość (dodatkowo od 0,302 do 0,435 QALY na pacjenta w horyzoncie █ roku) względem pegcetakoplanu. W ramach tych scenariuszy wykazano, że stosowanie danikoplanu łącznie z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna w trakcie leczenia inhibitorem C5 zdominowało stosowanie pegcetakoplanu.

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wykazano, że prawdopodobieństwo zdarzenia, że wnioskowana technologia jest tańsza od pegcetakoplanu wyniosła 100% (95% przedział ufności dla kosztu inkrementalnego został określony █). Ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii w miejsce pegcetakoplanu jest opłacalne z prawdopodobieństwem wynoszącym 100%.

#### Porównanie z kontynuacją stosowania inhibitora C5 (komparator dodatkowy)

W ramach analizy ekonomicznej ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Voydeya® w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna w trakcie leczenia inhibitorem C5 w horyzoncie trwania życia (45,7 roku) jest:

- związane ze wzrostem zdyskontowanej liczby lat życia bez przetoczeń krwi o 3,868 roku względem kontynuacji stosowania inhibitorów C5;
- związane ze wzrostem zdyskontowanej liczby lat życia z poziomem hemoglobiny  $\geq 9,5$  mg/dl o 9,621 roku względem kontynuacji stosowania inhibitorów C5;
- związane ze taką samą liczbą lat życia względem kontynuacji stosowania inhibitorów C5;
- związane ze wzrostem zdyskontowanej liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY) o: 0,833 roku względem kontynuacji stosowania inhibitorów C5;
- █ względem kontynuacji stosowania inhibitorów C5.

Inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności określono na poziomie █ za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość; inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności był wyższy od progu opłacalności (190 380 PLN za dodatkowy QALY).

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała stabilność wniosków z analizy podstawowej. Ustalono, że w przypadku realizacji wszystkich 48 scenariuszy analizy wrażliwości stosowanie wnioskowanej technologii wiązało się z inkrementalnym współczynnikiem kosztów-żyteczności █.

Wykazano, że najwyższy wpływ na wysokość inkrementalnego współczynnika kosztów-żyteczności miały założenia dotyczące: wartości parametrów modelu regresji umożliwiających określenie wag użyteczności na podstawie wyników badania ALPHA, uwzględnienia opcjonalnych zestawów wag użyteczności, uwzględnienia danych klinicznych z badania ALPHA pochodzących z porównania pośredniego z pegcetakoplanem, długości horyzontu czasowego oraz wysokości stóp dyskontowych.

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii w miejsce kontynuacji stosowania inhibitora C5 jest: związane z wyższą liczbą lat życia skorygowanych o jakość z prawdopodobieństwem równym 100% oraz jest kosztowo-żyteczne z prawdopodobieństwem wynoszącym █.

#### Podsumowanie

Dostępne dowody naukowe potwierdzają skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa stosowania danikoplanu łącznie z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna w trakcie leczenia inhibitorem C5 [41].

Voydeya® (danikopan) jako lek dodatkowy do stosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna. Analiza ekonomiczna.



Niniejsza analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie leku Voydeya® będzie wiązało się z podobnymi wynikami zdrowotnymi, ale będzie tańsze od stosowania pegcetakoplanu. Wykazano także, że stosowanie danikopanu w miejsce kontynuacji stosowania inhibitora C5 będzie wiązało się z inkrementalnym współczynnikiem kosztów-użyteczności przekraczającym przyjęty próg opłacalności (190 380 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość), co jest zjawiskiem często obserwowanym w przypadku leków sierocych stosowanych w chorobach rzadkich. Co więcej, Plan dla Chorób Rzadkich wprowadzony przez Radę Ministrów (Uchwała nr 110 Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 r. M.P. 2021 poz. 883) zakłada modyfikację oceny ekonomicznej leków sierocych polegającą m.in. na wprowadzeniu odmiennego, wyższego progu opłacalności dla takich technologii medycznych.

**Udostępnienie pacjentom z analizowanej populacji kolejnej opcji terapeutycznej w ramach programu lekowego B.96 pozwoli lekarzowi lepiej dostosować terapię do indywidualnych potrzeb zdrowotnych pacjentów z analizowanej populacji oraz pozwoli zmniejszyć obciążenie finansowe świadczeniodawcy i płatnika publicznego poprzez zastosowanie tańszego leczenia względem pegcetakoplanu.**

## 1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Voydeya® (danikopan) łącznie z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna w trakcie leczenia inhibitorem C5, w ramach programu lekowego.

W analizie przyjęto, że wnioskowana technologia w przypadku refundacji będzie włączona do programu lekowego „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)” opisanego w załączniku B.96. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] (program zwany dalej programem B.96.).

## 2. PROBLEM DECYZYJNY

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

- populację stanowili dorośli pacjenci z nocną napadową hemoglobinurią (ang. *Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria*, PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna w trakcie leczenia inhibitorem C5, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania wnioskowanej technologii [57] oraz kryteriami włączenia, opisanymi w ramach proponowanego programu lekowego (P);
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Voydeya® (danikopan pod postacią tabletek o mocy 100 mg i 50 mg) w dawkach zgodnych z Charakterystyką produktu leczniczego [57], tj. 150 mg trzy razy na dobę lub 200 mg trzy razy na dobę (I);
- wnioskowaną technologię (podawaną obok leczenia bazowego obejmującego stosowanie inhibitora C5 – rawulizumabu lub ekulizumabu) porównano ze:
  - stosowaniem pegcetakoplenu we wnioskowanym wskazaniu z dawkowaniem zgodnym z opisem programu lekowego B.96 (główny komparator, jedyny refundowany we wnioskowanym wskazaniu od września 2023 roku, który z wysokim prawdopodobieństwem będzie zastępowany przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji);

- kontynuacją stosowania inhibitorów C5 (rawulizumabu lub ekulizumabu) bez dodania danikopanu lub zmiany leczenia na pegcetakoplan (komparator dodatkowy uwzględniony w celu spełnienia minimalnych wymagań [3] – uwzględniono schemat leczenia, który teoretycznie może być stosowany w analizowanym wskazaniu, ale ze względu na objęcie refundacją pegcetakoplanu w 2023 roku we wnioskowanym wskazaniu z wysokim prawdopodobieństwem nie będzie wykorzystywany w praktyce klinicznej w momencie podejmowania decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii i z tej przyczyny nie będzie w istotnym stopniu zastępowany przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji) (C);
- opierając się na wynikach Analizy klinicznej [41] w opracowaniu:
  - uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a kontynuacją leczenia inhibitorem C5 w zakresie: prawdopodobieństwa uniezależnienia się od przetoczeń krwi, prawdopodobieństwa zwiększenia poziomu hemoglobiny powyżej 9,5 g/dl, prawdopodobieństwa wystąpienia zależnego od przetoczeń krwi przeładowania żelazem i ryzyka zdarzeń niepożądanych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii;
  - pominięto różnice między wnioskowaną technologią a pegcetakoplanem. Przedstawione w Analizie klinicznej [41] wyniki porównania pośredniego badań ALPHA i PEGASUS potwierdziły brak istotnych różnic w skuteczności klinicznej porównywanych opcji terapeutycznych. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono różnice w skuteczności klinicznej danikopanu i pegcetakoplanu – testowano scenariusze uwzględniające naiwne zestawienie wyników badań ALPHA i PEGASUS oraz wyniki porównania pośredniego skorygowanego o różnice w charakterystykach wyjściowych pacjentów włączonych do ww. badań (O);
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*; QALY), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*; ICUR), inkrementalnej korzyści monetarnej netto (ang. *Incremental Net Monetary Benefit*, INMB) oraz cen progowych ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

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

## 2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA

AstraZeneca Pharma Poland wnioskuję o objęcie refundacją produktu leczniczego Voydeya® (danikopan) w ramach części B Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych („Leki dostępne w ramach programu lekowego”) umożliwiając jego stosowanie łącznie z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna w trakcie leczenia inhibitorem C5 [40].

Wnioskowana technologia zarejestrowana jest wyłącznie do stosowania we wnioskowanym wskazaniu [57] i nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce [37].

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

Zapisy art. 15 ust. 2 i 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych odnoszą się do porównania nazwy międzynarodowej, mechanizmu działania, drogi podawania, postaci farmaceutycznej i zbieżności wskazań pomiędzy wnioskowaną technologią a technologią obecną w danej grupie, do której rozważane jest wpisanie wnioskowanej technologii.

W opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w ramach nowej grupy limitowej ze względu na brak odpowiednika refundowanego w analizowanym wskazaniu, udowodnioną przewagę kliniczną danikopanu nad interwencją nieuwzględniającą jego stosowania (badanie ALPHA) oraz różnice w schematach leczenia wnioskowanej technologii i pegcetakoplanu, które nie pozwalają na zastąpienie samego danikopanu przez stosowanie jedynego refundowanego we wnioskowanym wskazaniu leku – pegcetakoplanu. Danikopan podawany jest łącznie z rawulizumabem lub ekulizumabem podczas gdy pegcetakoplan, poza początkowym okresem leczenia, stosowany jest w monoterapii. Obydwa schematy leczenia różnią się częstotliwością podawania oraz drogą podawania. Na tej podstawie uznano, że refundacja w osobnej grupie limitowej jest zgodna z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji [30].

Wnioskowana technologia ma status leku sierocego w leczeniu pacjentów z PNH. W chwili obecnej nie są refundowane żadne technologie lekowe, które mogą być stosowane obok inhibitora C5 we wnioskowanym wskazaniu [37]. Od września 2023 roku pacjenci z analizowanej populacji mają

możliwość stosowania pegcetakoplanu w ramach programu B.96 [37]. Poza pierwszym miesiącem leczenia pegcetakoplan podawany jest w monoterapii. Dane pochodzące z badania klinicznego III fazy wskazują jednak, że kontrola hemolizy wewnątrznaczyniowej w przypadku tej terapii jest suboptymalna. W ciągu 48 tygodni leczenia pegcetakoplanem u 24% pacjentów wystąpiła hemoliza wymagająca przerwania leczenia, dostosowania dawki i/lub leczenia ratunkowego inhibitorami C5 [82]. Co więcej, sugeruje się, że hamowanie szlaku dopełniacza w części proksymalnej w monoterapii może nie prowadzić do jego hamowania w części końcowej szlaku, doprowadzając do kumulacji klonów czerwonych krwinek z defektem PNH i poważnego przełomu hemolitycznego będącego wynikiem gwałtownej hemolizy wewnątrznaczyniowej (istnieją dowody na wyższą proporcję czerwonych krwinek z defektem PNH podczas terapii inhibitorem C3 niż inhibitorami C5) [83], [84], [85], [86]. Ponadto, podczas gdy przełomy hemolityczne u pacjentów leczonych inhibitorami C5 rzadko są związane ze wzrostem poziomu LDH > 5 x GGN [83], przełomy hemolityczne podczas leczenia pegcetakoplanem bywają bardzo poważne, a w pojedynczych przypadkach wartości LDH przekraczają GGN 10 do 15 razy, co może potencjalnie zagrażać życiu [66].

Potencjalne umieszczenie danikopan i pegcetakoplanu w jednej grupie limitowej mogłoby ograniczyć dostępność jednego z tych leków ze względu na różnice w mechanizmie działania, różnice w schematach podawania tych leków (łącznie z inhibitorem C5 lub w monoterapii) oraz częstotliwości dawkowania, która często ulega zmianie w zależności od czasu jaki upłynął od rozpoczęcia leczenia (np. wymóg intensyfikacji dawkowania). Tym samym uznano, że danikopan, podobnie jak wszystkie inne substancje czynne dostępne w programach lekowych [37], będzie refundowany w osobnej grupie limitowej.

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

Uwzględniono sugerowaną cenę zbytu netto wnioskowanej technologii na poziomie [REDACTED]

Sugerowane ceny zbytu netto poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Voydeya® zostały określone w oparciu o zawartość substancji czynnej – [REDACTED]

[REDACTED]

Tym samym uznano, że niezależnie od tego która z prezentacji będzie wyznaczała limit w grupie, limit finansowania obydwu prezentacji będzie ustalony na poziomie własnych cen hurtowych brutto.

Taki sam koszt 1 mg danikopanu niezależnie od stosowanej prezentacji leku Voydeya® będzie dotyczył cen zbytu netto tych prezentacji z zakresu od [REDACTED]. Poza wskazanym zakresem cen, marża hurtowa będzie miała charakter sztywny, niezależny od ceny. Stała marża hurtowa na poziomie 0,50 PLN (dla cen zbytu netto poniżej 8,34 PLN) lub 2 tys. PLN (dla cen zbytu netto powyżej 33 333,32 PLN) może zaburzyć liniową zależność cen poszczególnych prezentacji leku Voydeya® od ich zawartości substancji czynnych. Jednakże mając na uwadze wysokość sugerowanych cen zbytu netto ([REDACTED]) można przypuszczać, że uzgodnione z Ministrem Zdrowia ceny wnioskowanej technologii będą mieściły się w tym zakresie.

Podsumowanie przedstawionych powyżej aspektów refundacyjnych zamieszczono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [88].

## 2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE

Wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Voydeya® (danikopan pod postacią tabletek o mocy 100 mg i 50 mg) w dawkach zgodnych z Charakterystyką produktu leczniczego [57], tj. 150 mg trzy razy na dobę lub 200 mg trzy razy na dobę.

Wnioskowana technologia nie jest finansowana ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Zdecydowana większość pacjentów z analizowanej populacji nie ma możliwości stosowania danikopanu. Co więcej, mając na uwadze refundację pegcetakoplanu we wnioskowanym wskazaniu wydaje się mało prawdopodobne wykorzystanie wnioskowanej technologii w przypadku braku refundacji.

Obecnie istnieją ograniczone możliwości skutecznego leczenia zarówno hemolizy wewnątrznaczyniowej, jak i utrzymującej się klinicznie istotnej hemolizy zewnątrznaczyniowej, przy zastosowaniu monoterapii [81]. Aktualnie w Polsce dla pacjentów z utrzymującą się niedokrwistością pomimo leczenia inhibitorami C5 refundowany jest pegcetakoplan. Dane pochodzące z badania klinicznego III fazy wskazują jednak, że kontrola hemolizy wewnątrznaczyniowej w przypadku tej terapii jest suboptymalna. W ciągu 48 tygodni leczenia pegcetakoplanem u 24% pacjentów wystąpiła hemoliza wymagająca przerwania leczenia, dostosowania dawki i/lub leczenia ratunkowego inhibitorami C5 [82]. Co więcej, sugeruje się, że hamowanie szlaku dopełniacza w części proksymalnej w monoterapii może nie prowadzić do jego hamowania w części końcowej szlaku, doprowadzając do kumulacji klonów czerwonych krwinek z defektem PNH i poważnego przełomu hemolitycznego będącego wynikiem gwałtownej hemolizy wewnątrznaczyniowej (istnieją dowody na wyższą proporcję czerwonych krwinek z defektem PNH

podczas terapii inhibitorem C3 niż inhibitorami C5) [83], [84], [85], [86]. Ponadto, podczas gdy przełomy hemolityczne u pacjentów leczonych inhibitorami C5 rzadko są związane ze wzrostem poziomu LDH > 5 x GGN [83], przełomy hemolityczne podczas leczenia pegcetakoplanem bywają bardzo poważne, a w pojedynczych przypadkach wartości LDH przekraczają GGN 10 do 15 razy, co może potencjalnie zagrażać życiu [66].

W związku z powyższym istnieje pilna potrzeba dostępu alternatywnych terapii dla pacjentów z PNH doświadczających klinicznie istotnej hemolizy zewnątrznaczyniowej pomimo leczenia inhibitorem C5, które pozwolą na efektywne leczenie zarówno hemolizy wewnątrz- jak i zewnątrznaczyniowej. Odpowiedzią na wskazaną niezaspokojoną potrzebę medyczną jest terapia skojarzona danikopanu z inhibitorem C5 układu dopełniacza.

Pegcetakoplan został wybrany jako główny komparator dla danikopanu stosowanego jako terapia dodana do ekulizumabu lub rawulizumabu, z uwagi na refundację w Polsce w ramach programu lekowego B.96, w populacji chorych z niedokrwistością w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące, a także zalecenia uwzględnione w najnowszych wytycznych praktyki klinicznej [40].

Jednocześnie, wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów klinicznych przedstawione w Analizie weryfikacyjnej AOTMiT dla rawulizumabu i pegcetakoplanu sugerują, że u pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami C5, z utrzymującą się niedokrwistością, możliwa jest kontynuacja stosowania inhibitora C5 z ewentualną modyfikacją częstotliwości podawania tych leków, zatem jako dodatkowy komparator wybrano kontynuację leczenia ekulizumabem lub rawulizumabem.

Niemniej jednak na uwagę zasługuje fakt, iż pegcetakoplan stanowi jedyny opcjonalny schemat leczenia, który jest zarejestrowany i objęty refundacją we wnioskowanym wskazaniu [40].

Co więcej, modelowanie przeprowadzone w ramach Analizy wpływu na budżet [88] przy uwzględnieniu dostępnych danych NFZ dotyczących pacjentów leczonych w programie B.96 [52], [53] oraz zaakceptowanych przez AOTMiT założeń analiz dla pegcetakoplanu [53] wykazało, że w latach 2025 – 2027 stopień wykorzystania pegcetakoplanu wśród pacjentów z analizowanej populacji będzie mieścił się od 87% w wariancie minimalnym do 100% w pozostałych wariantach. W wariancie prawdopodobnym żaden pacjent (od 0 do 2 w skrajnych scenariuszach) z analizowanej populacji nie będzie kontynuował stosowania inhibitora C5 w momencie objęcia refundacją wnioskowanej technologii. Przedstawione powyżej aspekty świadczą, że w praktyce klinicznej wnioskowana technologia będzie zastępowała praktycznie wyłącznie stosowanie pegcetakoplanu. Tym samym pegcetakoplan został uwzględniony jako główny komparator; kontynuacja stosowania inhibitora C5 została uwzględniona wyłącznie jako komparator dodatkowy w celu spełnienia minimalnych wymagań [3].

Dawkowanie wnioskowanej technologii oraz komparatorów określono na podstawie: wyników badania ALPHA (udział zależnych od masy ciała dawek rawulizumabu, dawkowania ekulizumabu, odsetek



wykorzystania rawulizumabu wśród wszystkich inhibitorów C5, ryzyka wystąpienia przełomowych hemoliz modyfikujących dawkowanie porównywanych technologii, ryzyka wystąpienia zmiany dawki danikopanu z innych przyczyn), wyników badania PEGASUS [55], dostępnych danych na temat dawkowania ekulizumabu w Polsce (informacje przedstawione w analizach weryfikacyjnych [52], [53]) oraz oczekiwanego odsetka wykorzystania rawulizumabu w warunkach polskich określonego na podstawie wyników modelowania przeprowadzonego na etapie Analizy wpływu na budżet [88] z uwzględnieniem zweryfikowanych przez AOTMiT założeń analizy dla rawulizumabu.

Wyjściowe dawkowanie porównywanych interwencji określono na podstawie zalecanych dawek wg ChPL i w opisie programu lekowego B.96. [37], [40]. Uwzględniono dawkowanie danikopanu na poziomie 150 mg trzy razy na dobę, z możliwością intensyfikacji dawki do 200 mg trzy razy na dobę.

W przypadku pegcetakoplanu założono dawkowanie na poziomie 1 080 mg podskórnie dwa razy na tydzień z możliwością intensyfikacji schematu dawkowania do dawki co 3 dni oraz 3 podań w tygodniu. Danikopan podawany jest łącznie z ekulizumabem lub rawulizumabem (zgodnie z warunkami badań klinicznych oraz oczekiwanym wykorzystaniem w praktyce klinicznej). W przypadku pegcetakoplanu, inhibitor C5 (tylko ekulizumab z uwagi na wykorzystanie ekulizumabu w badaniu PEGASUS) uwzględniono wyłącznie w trakcie pierwszych 4 tygodni leczenia, zgodnie z ChPL.

W badaniu ALPHA 62% pacjentów stosowało rawulizumab (u pozostałych ekulizumab). Niemniej jednak w trakcie realizacji badania dla danikopanu rawulizumab był niedługo od momentu rejestracji w leczeniu PNH i dopiero zaczynał stopniowo zwiększać swój udział w rynku sprzedaży inhibitorów C5. Na podstawie wyników modelowania przeprowadzonego na etapie Analizy wpływu na budżet [88] z uwzględnieniem zweryfikowanych przez AOTMiT założeń analizy dla rawulizumabu oraz kalibracji parametrów w oparciu o liczbę pacjentów w programie B.96. w sierpniu 2024 roku określono, że docelowy udział rawulizumabu będzie w Polsce wynosił około ■■■■ w pierwszym roku refundacji wnioskowanej technologii.

Dawkowanie rawulizumabu określono na podstawie charakterystyki produktu leczniczego [56] oraz przy uwzględnieniu opisu programu lekowego B.96. [37].

Uwzględniono dawkę 3 000, 3 300 lub 3 600 mg (w zależności od masy ciała) na podanie co 8 tygodni, z możliwością intensyfikacji dawkowania (podanie co 7 tygodni).

Dawkowanie ekulizumabu (we wszystkich porównywanych schematach leczenia) określono w analizie podstawowej na podstawie dawkowania w praktyce klinicznej w Polsce opartej przede wszystkim na zmianie interwału pomiędzy kolejnymi podaniami leku [52], [53]. Informacje przedstawione w opracowaniu [52] świadczą, że modyfikacja dawkowania ekulizumabu dotyczy 62,1% pacjentów z Polski.

Wskazany odsetek opisywał zarówno zmniejszenie interwału między dawkami jak i jego zwiększenie. Mając jednak na uwadze charakter analizowanej populacji pacjentów (suboptymalnie leczeni, co przejawia się niedokrwistością) przyjęto, że wszyscy pacjenci z modyfikacją dawki będą mieli skrócony interwał pomiędzy kolejnymi dawkami ekulizumabu (do 11 dni zgodnie z założeniami modelu oryginalnego).

W modelu uwzględniono możliwość [REDACTED] [REDACTED] W analizie wrażliwości uwzględniono dane z badania ALPHA uwzględniające wszystkie ww. aspekty, w tym również zwiększenie dawki ekulizumabu na podanie.

W analizie podstawowej uwzględniono analogiczne założenia dotyczące dawkowania ekulizumabu jak w przypadku analizy dla pegcetakoplanu [53], która dotyczyła pacjentów z analogicznej populacji do wnioskowanej w ramach niniejszego opracowania. Założenia te zostały zaakceptowane przez analityków AOTMIT [53].

Uwzględnione w analizie parametry wyjściowego dawkowania przedstawiono poniżej.

**Tabela 1. Wyjściowe dawkowanie porównywanych technologii.**

	Udział w schemacie leczenia	Źródło
<b>Inhibitor C5 z lub bez danikopan</b>		
<b>Inhibitor C5</b>	100,00%	-
<b>Rawulizumab</b>	96,34%	BIA [88], AWA [52]
<b>≥ 40 kg do &lt; 60 kg (3000 mg)</b>	29,03%	ChPL [56], ALPHA
<b>1x/8 weeks</b>	0,00%	ChPL [56], ALPHA
<b>1x/7 weeks</b>	62,02%	ChPL [56], ALPHA
<b>≥ 60 kg do &lt; 100 kg (3300 mg)</b>	0,00%	ChPL [56], ALPHA
<b>1x/8 weeks</b>	5,28%	ChPL [56], ALPHA
<b>1x/7 weeks</b>	0,00%	ChPL [56], ALPHA
<b>≥ 100 (3600 mg)</b>	29,03%	ChPL [56], ALPHA
<b>1x/8 weeks</b>	0,00%	ChPL [56], ALPHA
<b>1x/7 weeks</b>	62,02%	ChPL [56], ALPHA
<b>Ekulizumab</b>	3,66%	BIA [88], AWA [52]
<b>900 mg 1x/2 tygodnie</b>	1,39%	AWA [52], AWA [53]
<b>900 mg 1x/11 dni</b>	2,28%	AWA [52], AWA [53]
<b>1200 mg 1x/2 tygodnie</b>	0,00%	AWA [52], AWA [53]
<b>1500 mg 1x/2 tygodnie</b>	0,00%	AWA [52], AWA [53]
<b>Danikopan (150 mg 3x/dobę)</b>	100,00%	ChPL [57], ALPHA
<b>Pegcetakoplan + ekulizumab (tylko w trakcie pierwszych 4 tygodni)</b>		
<b>Pegcetakoplan (1080 mg 2x/tydzień)</b>	100,00%	PEGASUS, AWA [53]
<b>Ekulizumab</b>	100,00%	BIA [88], AWA [53]
<b>900 mg 1x/2 tygodnie</b>	37,88%	AWA [52], AWA [53]
<b>900 mg 1x/11 dni</b>	62,12%	AWA [52], AWA [53]
<b>1200 mg 1x/2 tygodnie</b>	0,00%	AWA [52], AWA [53]

	Udział w schemacie leczenia	Źródło
<b>1500 mg 1x/2 tygodnie</b>	0,00%	AWA [52], AWA [53]

W opracowaniu uwzględniono przewlekłe stosowanie danikopanu i pegcetakoplanu do końca życia lub do wystąpienia wskazań klinicznych do jego dyskontynuacji. Ryzyko dyskontynuacji określono na podstawie wyników badania ALPHA.

Szczegółowe informacje na temat modyfikacji schematów dawkowania i dyskontynuacji do leczenia wyłącznie z wykorzystaniem inhibitora C5 (tj. modyfikacje leczenia związane z wystąpieniem przełomu hemolitycznego lub wynikające z innych przyczyn – tzw. bazowe) przedstawiono w rozdziale 3.5. niniejszego opracowania.

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

### 2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ

Zarejestrowane wskazanie do stosowania produktu leczniczego Voydeya® obejmuje łączne z rawulizumabem lub ekulizumabem stosowanie w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna [57].

Wnioskowane wskazanie pokrywa się w pełni z zarejestrowanym wskazaniem, przy czym w programie lekowym zaproponowano szczegółowe kryteria włączenia do leczenia wnioskowaną technologią, zgodne z charakterystyką pacjentów włączanych do istniejącego programu B.96. [37].

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem dostępnych danych klinicznych dotyczących bezpośredniego porównania wnioskowanej technologii z kontynuacją stosowania ekulizumabu lub rawulizumabu bez dodatku danikopanu (placebo) – badania ALPHA. Uwzględniono również wnioski z pośredniego porównania danikopanu z pegcetakoplanem opartego na porównaniu wyników badań ALPHA i PEGASUS [41].

W opracowaniu uwzględniono charakterystyki i wyniki zdrowotne pacjentów zgodne z założeniami i wynikami modelu ekonomicznego Wnioskodawcy. Uwzględniono przede wszystkim dane dotyczące uczestników badania rejestracyjnego o akronimie ALPHA.

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

Charakterystyki pacjentów wpływające na wyniki analizy przedstawiono poniżej.

**Tabela 2. Charakterystyki wejściowe pacjentów z analizowanej populacji.**

	Wartość	Źródło
Wiek, lata	54,3 (SE 1,9)	ALPHA (N=73)
% mężczyzn		ALPHA (N=73)
Masa ciała: ≥ 40 kg do < 60 kg		ALPHA (N=73)
Masa ciała: ≥ 60 kg do < 100 kg		ALPHA (N=73)
Masa ciała: ≥ 100 kg		ALPHA (N=73)
Wyjściowy stan		Założenie, [53]

W praktyce klinicznej pacjenci rozpoczynający leczenie wnioskowaną technologią mogą mieć objawy niedokrwistości, ale rozpocząć leczenie wnioskowaną technologią jeszcze przed przetoczeniami.

Uważa się, że po implementacji jakiegokolwiek leczenia niedokrwistości PNH do praktyki klinicznej, tacy pacjenci będą stanowić zdecydowaną większość wśród wszystkich pacjentów rozpoczynających leczenie [53] (przy dostępności danikopanu lub pegcetakoplanu lekarz nie skieruje pacjenta na przetoczenia, tylko od razu rozpocznie leczenie jednym z tych leków). Tylko w trakcie pierwszych lat realizacji programu lekowego B.96. dla pierwszego leczenia niedokrwistości w przebiegu PNH rozpoczynać leczenie będą również pacjenci, u których objawy niedokrwistości w trakcie stosowania inhibitora C5 wystąpiły znacznie wcześniej (np. kilka do kilkunastu lat wcześniej). U części z tych pacjentów będą przeprowadzane przetoczenia krwi (z braku możliwości wcześniejszego zastosowania danikopanu lub pegcetakoplanu). Z tej przyczyny analizy dla pegcetakoplanu [53] uwzględniały pacjentów, u których przeprowadzono przetoczenia krwi w punkcie początkowym modelowania. Niemniej jednak rozważany problem decyzyjny dotyczy sytuacji, w której danikopan będzie dodany do programu B.96. już po objęciu refundacją pegcetakoplanu. Tym samym oczekiwane jest, że będzie przejmował przede wszystkim nowo zdiagnozowane przypadki niedokrwistości w przebiegu leczenia inhibitorem C5 wśród pacjentów z PNH. Przy dostępności danikopanu i pegcetakoplanu lekarz nie skieruje pacjenta na przetoczenia, tylko od razu rozpocznie leczenie jednym z tych leków. Na tej podstawie w analizie uwzględniono rozpoczęcie leczenia u wszystkich pacjentów w stanie „Brak przetoczeń i poziom hemoglobiny <9,5 mg/dl”.

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

Do najpoważniejszych konsekwencji PNH należą zagrażające życiu epizody zakrzepowo-zatorowe. Krytyczną rolę w uzyskaniu kontroli choroby, a w tym kontroli hemolizy wewnątrznaczyniowej, prowadzącej do zakrzepicy i zgonu, odgrywają inhibitory C5 układu dopełniacza, które są standardem leczenia PNH [40].

Terapia inhibitorami C5 układu dopełniacza stanowiła przełom leczenia PNH i istotnie poprawiła rokowanie pacjentów z PNH. Pacjenci, którzy pomimo terapii inhibitorem C5 doświadczają utrzymującej się klinicznie istotnej hemolizy zewnątrznaczyniowej nie są narażeni na ryzyko specyficznych dla PNH zagrażających życiu zdarzeń zakrzepowo-zatorowych ze względu na skuteczną kontrolę hemolizy wewnątrznaczyniowej, doświadczają oni jednak anemii oraz przewlekłego zmęczenia, a także mogą wymagać transfuzji krwi.

Inhibitory C5 układu dopełniacza odgrywają kluczową rolę w leczeniu pacjentów z PNH, w tym przede wszystkim w poprawie przeżycia i ograniczenia występowania epizodów zakrzepowo-zatorowych związanych z hemolizą wewnątrznaczyniową. Jednocześnie w niewielkiej grupie pacjentów z PNH pomimo kontroli hemolizy wewnątrznaczyniowej za pomocą inhibitora C5 może utrzymywać się klinicznie istotna hemoliza zewnątrznaczyniowa, charakteryzująca się utrzymującą się anemią i koniecznością transfuzji krwi. Należy podkreślić, że wielokrotne transfuzje wiążą się ze zwiększonym wykorzystaniem zasobów opieki zdrowotnej, w tym większą liczbą hospitalizacji. Ponadto pacjenci otrzymujący transfuzje mogą być narażeni na ryzyko wystąpienia niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych; infekcje bakteryjne związane z transfuzją raportowane są u około 10% pacjentów z chorobami hematologicznymi [40].

Należy podkreślić, iż pacjenci, u których pomimo leczenia inhibitorem C5 występuje klinicznie istotna hemoliza zewnątrznaczyniowa, nie są obarczeni ryzykiem zdarzeń zakrzepowo-zatorowych charakterystycznych dla hemolizy wewnątrznaczyniowej, gdyż leczenie inhibitorem C5 zapewnia kontrolę choroby i realizuje główny cel terapii PNH.

Tym samym, analogicznie jak w przypadku przeprowadzonej w warunkach polskich analizy dla pegcetakoplanu [53], niniejsza analiza opierała się na stanach klinicznych bezpośrednio odnoszących się do efektów i konsekwencji związanych z leczeniem niedokrwistości w przebiegu leczenia inhibitorami C5 pacjentów z PNH bez analizy potencjalnych konsekwencji braku jakiegokolwiek leczenia PNH.

Na podstawie wyników Analizy klinicznej [41] w opracowaniu uwzględniono różnice w skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii oraz kontynuacji stosowania inhibitora C5 bez dodania danikopanu. Przewagę kliniczną wnioskowanej technologii nad komparatorem udowodniono przede wszystkim w ramach randomizowanego badania III fazy o akronimie ALPHA.

Wyniki badania ALPHA wykazały, że dodanie danikopanu w miejsce placebo do terapii inhibitorem C5 prowadziło do istotnego statystycznie i klinicznie wzrostu poziomu hemoglobiny w 12. tygodniu (średnia zmiana względem wartości początkowej 2,94 vs 0,5 g/dl;  $p < 0,0001$ ), a efekt utrzymywał się w czasie (w 24. tygodniu).

W 12. tygodniu, 60% pacjentów leczonych danikopanem osiągnęło klinicznie znaczący wzrost poziomu hemoglobiny o  $\geq 2$  g/dl przy braku konieczności przetoczeń krwi. Wynikiem stosowania danikopanu był brak konieczności transfuzji krwi u 83% pacjentów w 12. tygodniu terapii, a efekt ten utrzymywał się również w 24. tygodniu otwartej fazy badania. Dodatkowo, w 12. tygodniu leczenia raportowano istotne statystycznie względem komparatora (dodania placebo do kontynuacji leczenia inhibitorem C5) zmniejszenie w porównaniu do wartości wyjściowej bezwzględnej liczby retikulocytów (efekt ten utrzymywał się w 24. tygodniu), średniego stężenia bilirubiny całkowitej czy liczby przetoczonych jednostek krwinek czerwonych. Warty podkreślenia jest fakt, że u pacjentów zarówno z grupy badanej jak i kontrolnej, poziom dehydrogenazy mleczanowej utrzymywał się poniżej 1,5 x górnej granicy normy (GGN), co świadczy o prawidłowej kontroli hemolizy wewnątrznaczyniowej przez stosowany inhibitor C5. Dodatkowo, u pacjentów otrzymujących danikopan obserwowano istotną statystycznie i klinicznie poprawę w zakresie zmniejszenia odczucia zmęczenia (w skali ang. *FACTIT-Fatigue*), która utrzymywała się w 24. tygodniu terapii, jak również istotną poprawę w zakresie funkcjonowania fizycznego i społecznego oraz zmęczenia ocenianą w kwestionariuszu EORTC QIQ (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire*). Jednocześnie stosowana terapia była dobrze tolerowana i bezpieczna, a pacjenci w wysokim stopniu stosowali się do zaleceń dotyczących podawania leku (>95%), co wynika najprawdopodobniej z wygodnej formy podawania danikopanu (w postaci tabletek podawanych doustnie) [41].

Co więcej, na podstawie wyników Analizy klinicznej [41] stwierdzono, że dostępne dowody naukowe dla danikopanu i pegcetakoplanu sugerują podobną skuteczność obu schematów farmakoterapii.

Przeprowadzone porównanie pośrednie wyników badań ALPHA i PEGASUS wykazało, że obydwie terapie (doustnie stosowany danikopan dodany do dożylnie stosowanego inhibitora C5) i pegcetakoplan (stosowany podskórnym w monoterapii) prowadziły do znamiennego klinicznie wzrostu stężenia hemoglobiny i zmniejszenia odczucia zmęczenia. Pegcetakoplan charakteryzował się istotnie statystycznie większą redukcją liczby retikulocytów względem wartości wyjściowych od interwencji wnioskowanej, natomiast danikopan pewną przewagą w zakresie redukcji konieczności przetoczeń krwi względem komparatora.

Niemniej jednak obawę budziły przypadki wystąpienia przełomu hemolitycznego obserwowane podczas leczenia pegcetakoplanem (podczas fazy randomizowanej 3 pacjentów musiało zakończyć leczenie z powodu tego zdarzenia, takich zdarzeń nie raportowano w fazie randomizowanej badania dla danikopanu). Dodatkowo, przełomy hemolityczne występujące podczas leczenia pegcetakoplanem mogą być poważne, z przekroczeniem poziomu dehydrogenazy mleczanowej 10-15 x GGN, podczas gdy u chorych leczonych inhibitorem C5 rzadko przekraczają wartość 5 x GGN. Ponadto, efekt działania

pegcetakoplanu może nie być trwały - do 48. tygodnia terapii aż 24% chorych doświadczyło hemolizy, wymagającej przerwania leczenia (16%) /dostosowania dawki / leczenia ratunkowego inhibitorami C5. Tym samym w ramach analizy podstawowej uwzględniono taką samą skuteczność oraz taki sam profil bezpieczeństwa wnioskowanej technologii i pegcetakoplanu. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono różnice w skuteczności klinicznej danikoplanu i pegcetakoplanu – testowano scenariusze uwzględniające naiwne zestawienie wyników badań ALPHA i PEGASUS oraz wyniki porównania pośredniego skorygowanego o różnice w charakterystykach wyjściowych pacjentów włączonych do ww. badań.

W analizie podstawowej uwzględniono definicję stanów klinicznych zgodnie z poziomem hemoglobiny równym 9,5 g/dl. Wartość ta zgodna była z kryteriami włączenia do badania klinicznego ALPHA. Pomimo tego, że niedokrwistość ogólnie definiuje się jako poziom hemoglobiny <13,5 g/dl u mężczyzn i <12 g/dl u kobiet, u pacjentów z PNH przyjmuje się taki sam próg niedokrwistości (aspekt wynikający ze schorzenia ma wyższy wpływ niż potencjalne różnice w zależności od płci). W związku z tym w opracowaniu uwzględniono taki sam punkt odcięcia poziomu hemoglobiny dla pacjentów płci męskiej i żeńskiej. Bardziej złożona stratyfikacja poziomów hemoglobiny nie była możliwa również z przyczyny stosunkowo małej liczby pacjentów uczestniczących w badaniu ALPHA (choroba ultrazadka). W dwóch scenariuszach analizy wrażliwości uwzględniającej różnice w skuteczności między danikoplanem a pegcetakoplanem (warianty oparte na wynikach skorygowanego porównania pośredniego [41]) uwzględniono definicję niedokrwistości taką jak w analizach dla pegcetakoplanu (10,5 mg/dl zgodnie z wynikami badania PEGASUS [53]). Niemniej jednak te warianty analizy zaprojektowano w celu przeprowadzenia skorygowanego o różnice w charakterystykach pacjentów porównania danikoplanu z pegcetakoplanem (ograniczona wiarygodność porównania danikoplanu z placebo w tych wariantach).

W opracowaniu uwzględniono wykazany w ramach badań klinicznych [41] korzystny wpływ wnioskowanej technologii na ryzyko utrzymania się niedokrwistości i związane z nią konsekwencje polegające na poprawie jakości życia pacjentów bez niedokrwistości oraz zmniejszeniu prawdopodobieństwa konieczności przeprowadzenia przetoczeń krwi. Podobnie jak w przypadku analizy dla pegcetakoplanu [53], w opracowaniu uwzględniono wpływ wystąpienia przełomowych hemoliz oraz związanego z przetoczeniami krwi przeładowania żelazem na jakość życia oraz zużycie zasobów medycznych.

W analizie uwzględniono możliwość występowania zdarzeń niepożądanych. Wyniki Analizy klinicznej [41] wskazały brak istotnych różnic w ryzyku występowania zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu porównywanych opcji terapeutycznych (niewielkie różnice dotyczyły wyłącznie poszczególnych zdarzeń niepożądanych stopnia I lub II). Niemniej jednak w opracowaniu uwzględniono jedynie wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej jako zdarzenie potencjalnie związane z leczeniem danikoplanem.

Voydeya® (danikopan) jako lek dodatkowy do stosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna. Analiza ekonomiczna.

---



Wykorzystano model analizy ekonomicznej Wnioskodawcy opracowany na podstawie indywidualnych danych klinicznych pacjentów włączonych do badania ALPHA. Ze względu na charakter analizowanego schorzenia obejmującego chorobę ultraradką i związany z tym aspektem brak odpowiednich danych, model ekonomiczny opracowano dodatkowo na podstawie uprzednio opublikowanych modeli dla analogicznych interwencji (przede wszystkim modelu dla pegcetakoplanu przedkładanego NICE [65], który również został zaadaptowany do warunków polskich [53]). Szczegóły na temat wartości parametrów dotyczących skuteczności porównywanych interwencji przedstawiono w rozdziale 3.5. niniejszego opracowania.



---

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

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

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

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

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

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

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

Wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [1]-[29], [35].

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

### **3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA**

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz
- płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

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

Ustalono, że wyniki analizy z obydwu perspektyw są tożsame. Nie zidentyfikowano kategorii kosztu istotnie różniącego porównywane opcje terapeutyczne z perspektywy świadczeniobiorcy.

### **3.3. HORYZONT CZASOWY**

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

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono różnice w skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii względem kontynuacji stosowania inhibitorów C5 (ekulizumabu lub rawulizumabu bez dodatku danikopanu) oraz brak istotnych różnic względem pegcetakoplanu.

Dowody naukowe wskazują, że stosowanie wnioskowanej technologii w miejsce kontynuacji stosowania inhibitorów C5 przekłada się na długoterminowe efekty kliniczne pod postacią zwiększenia jakości życia biorąc pod uwagę bezprecedensowe zwiększenie poziomu hemoglobiny czy prawdopodobieństwa normalizacji poziomu kluczowych zmiennych hematologicznych odgrywających kluczową rolę w rozpatrywanej chorobie [41].

Tym samym, horyzont adekwatny do każdego porównania obejmuje okres manifestacji efektów klinicznych wnioskowanej technologii oraz różnicy w kosztach pomiędzy analizowanymi schematami leczenia.

W przypadku porównania z pegcetakoplanem nie było możliwe przeprowadzenie analizy w krótkim horyzoncie czasowym (np. porównanie rocznych kosztów leczenia) ze względu na zmienne w czasie farmakoterapii dawkowanie obydwu schematów leczenia (np. uwzględnienie intensyfikacji dawkowania u niektórych pacjentów) oraz zależny od długości stosowania leku koszt pegcetakoplanu (na podstawie zestawienia dostępnych danych dotyczących realnego kosztu pegcetakoplanu w warunkach polskich [49], [71], [72] ustalono, że koszt pegcetakoplanu w pierwszym okresie leczenia jest niższy od kosztu tego leku wśród pacjentów po ukończeniu 1-3 miesięcy terapii).

Uwzględniono dożywotni horyzont czasowy analizy kosztów-użyteczności (■ roku, tj. od średniego wieku uczestników badania ALPHA wynoszącego 54,3 lat do osiągnięcia wieku 100 lat). Tak skalkulowany horyzont czasowy odpowiadał horyzontowi czasowemu analizy ekonomicznej oceniającej główny komparator dla wnioskowanej technologii – pegcetakoplan [53].

Uwzględniony horyzont czasowy odpowiada oczekiwanej długości życia pacjentów z analizowanej populacji określonej na podstawie wyników modelowania (w ramach tego horyzontu czasowego umiera  $\geq 99\%$  pacjentów) oraz odzwierciedla oczekiwaną długość życia osoby z populacji generalnej Polski [46] będącej w wieku kohorty pacjentów włączonych do międzynarodowego badania ALPHA (średni wiek 54,3 roku; 58,7% kobiet; średnia oczekiwana długość dalszego życia wynosząca 27,4 roku [46]) lub pacjentów którzy mogli by zostać włączeni do tego badania (powyżej 18 roku życia – oczekiwana długość dalszego życia wynosząca 64,4 roku w przypadku kobiet oraz 57,1 roku w przypadku mężczyzn [46]).

Aspekt ten zapewnia, że w zadanym horyzoncie czasowym żadna z grup wieku modelowanych kohort pacjentów nie będzie żyła dłużej niż standardowa osoba z populacji generalnej Polski.

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

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

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

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono różnice w efektach zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii i kontynuacji stosowania inhibitorów C5 bez dodatku danikoplanu. Przyjęto taką samą skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii i pegcetakoplanu.

Ustalono, że dodatkowy efekt wnioskowanej technologii obejmuje zwiększenie poziomu hemoglobiny oraz zwiększenie prawdopodobieństwa normalizacji poziomu kluczowych zmiennych hematologicznych odgrywających kluczową rolę w rozpatrywanej chorobie (hemoglobiny, retikulocytów, dehydrogenazy mleczanowej oraz bilirubiny; por. rozdział 2.4.). Przedstawione efekty dotyczą przede wszystkim zmiany jakości życia chorych.

Na tej podstawie w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych pod postacią lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Przeprowadzono analizę inkrementalną polegającą na ocenie wysokości inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [3], jako podstawowe punkty końcowe niniejszej analizy uwzględniono inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności określone dla wyników zdrowotnych pod postacią QALY. Próg opłacalności ustalono na poziomie 190 380 PLN za dodatkowy QALY (trzykrotność produktu krajowego brutto *per capita* w latach 2019 – 2021) [30], [36].

Uznano, że zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30] ze względu na brak badania klinicznego wykazującego przewagę kliniczną danikopanu nad pegcetakoplanem. Tym samym przedstawiono oszacowania, o których mowa w § 5 ust. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3]. Przy kalkulacji progowych cen zbytu netto zgodnych z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30] uwzględniono wyłącznie koszty leczenia (danikopanu, pegcetakoplanu oraz inhibitorów C5).

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono pod postacią:

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

Dodatkowo przedstawiono inkrementalną korzyść monetarną netto (INMB) mając na uwadze, iż parametr ten informuje o opłacalności wnioskowanej technologii nawet w sytuacji braku dodatkowego efektu (różnica w QALY równa 0) oraz w sytuacji dominacji lub oszczędności, którym towarzyszy utrata efektu klinicznego. INMB oblicza się jako różnica między dwoma parametrami: iloczynem różnicy w QALY i progu opłacalności oraz różnicą w kosztach całkowitych. Nieujemna wartość INMB świadczy o opłacalności wnioskowanej technologii względem komparatora.

Przy estymacji progowych cen przedstawiono progowe ceny zbytu netto, które po uwzględnieniu stawki VAT (8%) i marży hurtowej mogą przedstawiać progowy koszt opakowania z perspektywy płatnika publicznego (progowe ceny hurtowe brutto). Przy estymacji progowych cen uwzględniono liniową zależność ceny poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Voydeya® oraz ich zawartości (taki sam koszt 1 mg z obydwu prezentacji).

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

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

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

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

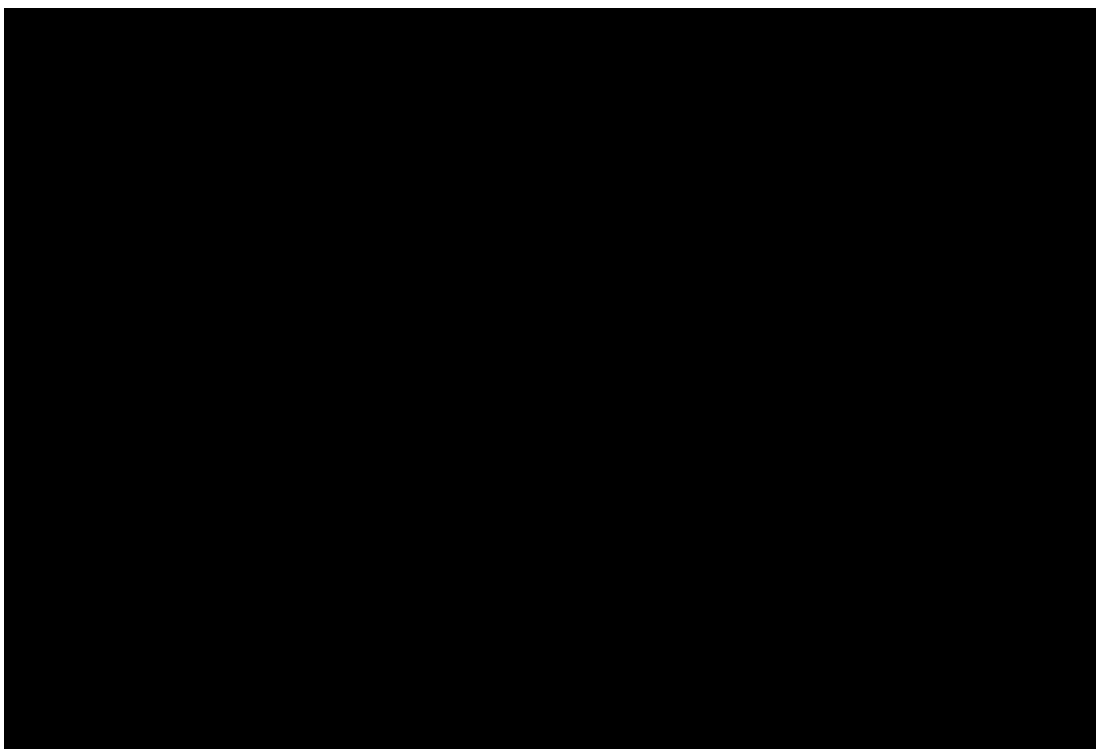
### 3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH

Przeprowadzono modelowanie kosztów, wyników użyteczności i częstotliwości zdarzeń związanych z naturalnym przebiegiem choroby w horyzoncie trwania życia pacjenta – uwzględniono obserwację pacjentów od włączenia do analizy (rozpoczęcia leczenia) do zgonu (lub zakończenia horyzontu czasowego analizy w przypadku krótszych horyzontów czasowych).

Przeprowadzono modelowanie oparte na poprzednich modelach dla analogicznych interwencji. Uwzględniono strukturę modelu oraz sposób jego parametryzacji zgodnie ze strukturą oraz parametryzacją modelu dla pegcetakoplanu [69], który był oceniany przez NICE [65] oraz AOTMiT [53].

Uwzględniono opracowany *de novo* model Markowa ze stanami klinicznymi zdefiniowanymi na podstawie poziomu hemoglobiny we krwi oraz statusu przetoczeń krwi (por. rozdział 2.4.).

Schemat zaprezentowano na rysunku poniżej.



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



Voydeya® (danikopan) jako lek dodatkowy do stosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna. Analiza ekonomiczna.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

### 3.5.1. MACIERZE PRAWDOPODOBIEŃSTW PRZEJŚĆ MIĘDZY STANAMI MODELU

[Redacted text block]

Otrzymano macierze prawdopodobieństw przejść między stanami przedstawione poniżej.

**Tabela 3. Macierze prawdopodobieństw przejść między stanami (dane niepublikowane z badania ALPHA).**

Ze stanu	Do stanu		
	„Brak przetoczeń i poziom hemoglobiny <9,5”	„Brak przetoczeń i poziom hemoglobiny ≥9,5”	„Wymagane transfuzje”
<b>Danikopan. analiza podstawowa</b>			
[Redacted table content]			

Voydeya® (danikopan) jako lek dodatkowy do stosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna. Analiza ekonomiczna.



Ze stanu	Do stanu		
	„Brak przetoczeń i poziom hemoglobiny <9,5”	„Brak przetoczeń i poziom hemoglobiny ≥9,5”	„Wymagane transfuzje”

[Redacted text block]

### 3.5.2. RYZYKO PRZŁOMU HEMOLITYCZNEGO I MODYFIKACJA SCHEMATU LECZENIA

Ryzyko przełomu hemolitycznego (BTH) definiowane jako zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) co najmniej 2-krotnie względem górnej granicy normy określono wykorzystując dane z badania ALPHA.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

Prawdopodobieństwa BTH odniesiono do wszystkich żyjących pacjentów, niezależnie od stanu w jakim się znajdowali chorzy. Przyjęto, że na prawdopodobieństwo wystąpienia BTH w przyszłości nie mają wpływu zmiany dawkowania/częstotliwości dawkowania. Przyjęto także że każda modyfikacja leczenia będzie miała trwały charakter, od wystąpienia BTH do zakończenia horyzontu czasowego lub zgonu pacjenta.

### 3.5.3. MODYFIKACJA LECZENIA WYNIKAJĄCA Z INNYCH PRZYCZYN NIŻ BTH

[REDACTED]

Dane przedstawiono poniżej.

**Tabela 4. Zmiana dawkowania i dyskontynuacja danikopanu.**

Okres	Wzrost dawki 150 mg → 200 mg	Dyskontynuacja danikopanu (przejście do monoterapii C5)
[REDACTED]		

W analizie podstawowej uwzględniono takie same ryzyko dyskontynuacji w grupie pegcetakoplanu jak w grupie danikopanu. W analizie wrażliwości zakładającej różnice w skuteczności tych schematów

Voydeya® (danikopan) jako lek dodatkowy do stosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna. Analiza ekonomiczna.



leczenia uwzględniono dane z badania PEGASUS ( [REDACTED]

[REDACTED] [55], [66].

Przyjęto, że dyskontynuacje terapii będą miały miejsce bez względu na stosowany schemat dawkowania.

#### **3.5.4. RYZYKO PRZEŁADOWANIA ŻELAZEM**

Prawdopodobieństwo przeładowania żelazem występujące w stanie zdrowia „Wymagane transfuzje” określono na podstawie liczby flebotomi w okresie badania ALPHA w grupie badanej ( [REDACTED] na cykl). W analizie konserwatywnie przyjęto brak wzrostu tego odsetka w horyzoncie czasowym analizy pomimo wzrostu uzależnienia się pacjentów od przetoczeń krwi w grupie komparatora [53].

Mając na uwadze fakt, iż ryzyko przeładowania żelazem zależy wyłącznie od konieczności przeprowadzenia przetoczeń krwi, prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia przeciążenia żelazem jest takie samo we wszystkich grupach modelu (danikopan, monoterapia C5i, pegcetakoplan).

Pacjenci, u których wystąpiło przeciążenie żelazem w czasie trwania danego cyklu, zostali poddani terapii chelatującej żelazem lub flebotomi (upuszczaniu krwi). [REDACTED]

#### **3.5.5. ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE**

W opracowaniu uwzględniono zdarzenie niepożądane - zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej. Na podstawie wyników badania ALPHA określono, że prawdopodobieństwo występowania tego zdarzenia niepożądanego na cykl leczenia danikoplanem wynosi [REDACTED] w okresie do 12. tygodnia leczenia i [REDACTED] w kolejnych tygodniach.

Takie same ryzyko wystąpienia podwyższenia aktywności aminotransferazy alaninowej przypisano w grupie pegcetakoplanu, testując w analizie wrażliwości ryzyko dla tego leku na poziomie █████

### 3.5.6. PRAWDOPODOBIENSTWO ZGONU

Jako bazowe ryzyko zgonu uwzględniono dane dotyczące zależnego od wieku i płci ryzyka zgonu osoby z populacji generalnej Polski w 2023 roku [46].

Wykorzystane dane przedstawiono poniżej.

**Tabela 5. Roczne ryzyko zgonu osoby z populacji generalnej Polski.**

wiek	Mężczyzna	Kobieta
0	0,41%	0,31%
1	0,02%	0,02%
2	0,02%	0,02%
3	0,02%	0,01%
4	0,01%	0,01%
5	0,01%	0,01%
6	0,01%	0,01%
7	0,01%	0,01%
8	0,01%	0,01%
9	0,01%	0,01%
10	0,01%	0,01%
11	0,01%	0,01%
12	0,01%	0,01%
13	0,02%	0,01%
14	0,02%	0,02%
15	0,02%	0,02%
16	0,03%	0,02%
17	0,04%	0,02%
18	0,05%	0,03%
19	0,06%	0,03%
20	0,07%	0,03%
21	0,07%	0,03%
22	0,08%	0,03%
23	0,09%	0,03%
24	0,09%	0,03%
25	0,10%	0,03%
26	0,10%	0,03%
27	0,11%	0,03%
28	0,11%	0,03%
29	0,12%	0,04%
30	0,13%	0,04%

Voydeya® (danikopan) jako lek dodatkowy do stosowania z rawalizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna. Analiza ekonomiczna.



wiek	Mężczyzna	Kobieta
31	0,13%	0,04%
32	0,14%	0,04%
33	0,15%	0,05%
34	0,16%	0,05%
35	0,18%	0,06%
36	0,19%	0,06%
37	0,21%	0,07%
38	0,22%	0,07%
39	0,24%	0,08%
40	0,25%	0,08%
41	0,27%	0,09%
42	0,29%	0,10%
43	0,31%	0,11%
44	0,34%	0,12%
45	0,37%	0,13%
46	0,40%	0,14%
47	0,44%	0,16%
48	0,48%	0,17%
49	0,53%	0,19%
50	0,58%	0,22%
51	0,63%	0,24%
52	0,69%	0,26%
53	0,76%	0,29%
54	0,83%	0,32%
55	0,91%	0,35%
56	0,99%	0,39%
57	1,09%	0,43%
58	1,19%	0,48%
59	1,30%	0,53%
60	1,43%	0,59%
61	1,56%	0,66%
62	1,72%	0,73%
63	1,89%	0,81%
64	2,07%	0,89%
65	2,25%	0,98%
66	2,45%	1,08%
67	2,64%	1,18%
68	2,83%	1,29%
69	3,03%	1,42%
70	3,23%	1,56%
71	3,45%	1,72%
72	3,69%	1,89%
73	3,96%	2,09%
74	4,26%	2,30%
75	4,59%	2,54%

wiek	Mężczyzna	Kobieta
76	4,96%	2,81%
77	5,38%	3,11%
78	5,83%	3,45%
79	6,34%	3,85%
80	6,91%	4,31%
81	7,57%	4,85%
82	8,32%	5,49%
83	9,18%	6,23%
84	10,14%	7,09%
85	11,20%	8,06%
86	12,35%	9,13%
87	13,55%	10,30%
88	14,79%	11,55%
89	16,07%	12,88%
90	17,39%	14,29%
91	18,74%	15,79%
92	20,15%	17,36%
93	21,60%	19,03%
94	23,10%	20,76%
95	24,64%	22,56%
96	26,20%	24,42%
97	27,79%	26,31%
98	29,40%	28,22%
99	31,01%	30,14%
100	32,61%	32,04%

Przyjęto, że ze względu na ciągłe leczenie z wykorzystaniem co najmniej monoterapii inhibitorami C5, pacjenci z analizowanej populacji będą mieli ryzyko zgonu na poziomie osób z populacji generalnej Polski (brak zwiększenia ryzyka zgonu wynikającego z PNH).

### 3.5.7. WAGI UŻYTECZNOŚCI

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

- dostarczone wraz z modelem oryginalnym wagi użyteczności określone na podstawie wyników badania ALPHA (dane niepublikowane);
- wagi użyteczności (EORTC QLQ-C30 mapowany do EQ-5D z wykorzystaniem opublikowanego algorytmu [80]) określone na podstawie danych pacjentów z badania PEGASUS (dane wykorzystywane w innych modelach analizy ekonomicznej dla wnioskowanej technologii [53], [68], [69], [73]) – dane wykorzystywane w przedkładanej AOTMiT analizie dla pegcetakoplanu [53];

- wyniki badania określające preferencje społeczne niektórych stanów zdrowia pacjentów z PNH (metoda DCE, ang. *Discrete Choice Experiment*) w celu określenia redukcji użyteczności wynikającej z tych stanów [74], [75].

Użyteczności stanów zdrowia z publikacji [74], [75] nie były adekwatne do stanów zdrowia wykorzystywanych w niniejszej analizie. Dane z badania PEGASUS dotyczyły definicji niedokrwistości z progiem równym 10,5 mg/dl, czyli nieznacznie wyższym od tego z badania ALPHA (9,5 mg/dl).

Mając powyższe na uwadze w opracowaniu uwzględniono założenia modelu oryginalnego ALPHA. Warianty oparte na wynikach badania PEGASUS testowano w analizie wrażliwości.

### 3.5.7.1. WAGI UŻYTECZNOŚCI STANÓW

W modelu oryginalnym uwzględniono wagi użyteczności określone na podstawie wyników badania ALPHA. Ocena wag użyteczności na podstawie danych z badania ALPHA została przeprowadzona w analogiczny sposób jak w przypadku oceny wag użyteczności na potrzeby analizy dla pegcetakoplanu [53], [68], [69] (różnice dotyczyły przede wszystkim kwestionariusza pomiaru jakości życia oraz definicji niedokrwistości).

[REDACTED]

Z uwagi na brak różnic w zmiennych dotyczących rodzaju leczenia i wieku pacjenta, w modelu uwzględniono wyłącznie zależne od stanu klinicznego wagi użyteczności.

W analizie wrażliwości testowano alternatywne zestawy danych, w tym takie opracowane z uwzględnieniem: [REDACTED]

[REDACTED]



Zaobserwowano, że [redacted] wiąże się z uzyskaniem znacznie niższych wag użyteczności niż w przypadku bezpośrednich pomiarów EQ-5D wśród pacjentów (tabela poniżej).

**Tabela 6. Wagi użyteczności uwzględnione w opracowaniu.**

Stan	ALPHA (regresja EQ-5D)*	ALPHA (regresja EQ-5D, 10,5 mg/dl)**	ALPHA (mapowane [80], regresja)	ALPHA (średnie dla stanów; EQ-5D)	PEGASUS [53], [68], [69]** (mapowanie [80])	PEGASUS [73]** (nowe mapowanie)
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

\* analiza podstawowa; \*\* próg niedokrwistości na poziomie 10,5 mg/dl w miejsce 9,5 mg/dl.

W analizie podstawowej uwzględniono zestaw wag użyteczności, który uwzględniał różnice między wagami poszczególnych stanów bliskie wartościom środkowym tych różnic ze wszystkich źródeł (brak niedokrwistości vs niedokrwistość i przetoczenia odpowiednio: [redacted]

**3.5.7.2. WAGA UŻYTECZNOŚCI ZALEŻNA OD DROGI I CZĘSTOTLIWOŚCI PODAWANIA**

Mając na uwadze wyniki analizy klinicznej [41] wskazującej na brak istotnych różnic pomiędzy danikoplanem a pegcetakoplanem, [redacted]

[redacted]

Voydeya® (danikopan) jako lek dodatkowy do stosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna. Analiza ekonomiczna.



[REDACTED]

### **3.5.7.3. WPŁYW ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH NA WAGĘ UŻYTECZNOŚCI**

[REDACTED]

### **3.5.7.4. WPŁYW PRZEŁOMU HEMOLITYCZNEGO NA WAGĘ UŻYTECZNOŚCI**

[REDACTED]

### **3.5.7.5. WPŁYW PRZEŁADOWANIA ŻELAZEM NA WAGĘ UŻYTECZNOŚCI**

W analizie przyjęto, że przeciążenie żelazem nie jest związane ze zmianą jakości życia. Niemniej jednak, przyjęto, że terapia chelatującą będzie związana ze zmianą wagi użyteczności na poziomie [REDACTED], zgodnie z założeniami analizy [79].

Przedstawiona powyżej utrata użyteczności została przypisana pacjentom, u których w trakcie leczenia inhibitorem C5 wymagane jest leczenie chelatujące. W przypadku braku leczenia chelatującego u chorych, u których stwierdzono przeciążenie żelazem, przyjęto brak wpływu na jakość życia. Pacjenci leczeni pegcetakoplanem lub danikoplanem dzięki wystarczającemu poziomowi hemoglobiny, nie wymagają leczenia chelatującego i wśród nich lekarze mogą usuwać żelazo poprzez upust krwi, co jest znacznie tańsze i uważane za bezpieczniejsze dla pacjentów.

Przedstawione założenia zgodne były z założeniami analiz uprzednio przedkładanych AOTMIT [53].

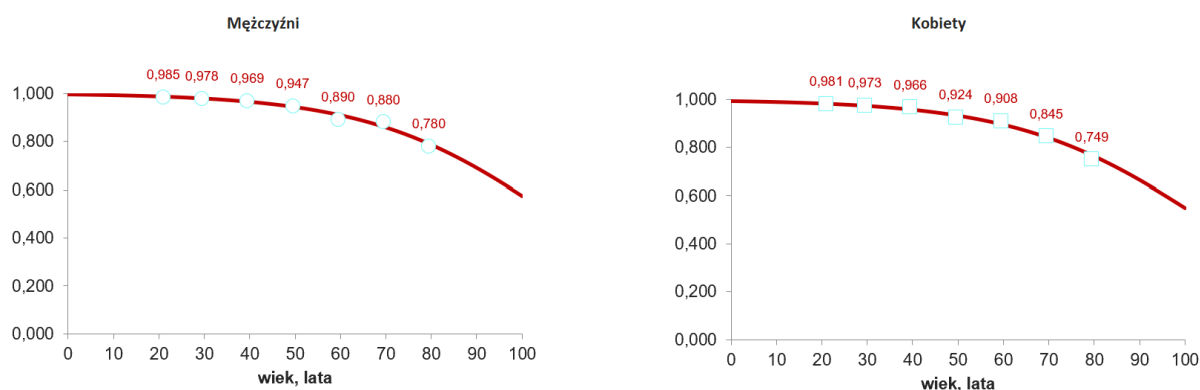
### **3.5.7.6. WPŁYW WIEKU PACJENTA NA WAGĘ UŻYTECZNOŚCI**

Mając na uwadze długi horyzont czasowy w opracowaniu uwzględniono również wpływ starzenia się obserwowanej kohorty na wysokość wag użyteczności; uwzględniono w tym celu zależne od wieku lub płci wagi użyteczności osób z populacji ogólnej Polski [47].

**Tabela 7. Zależne od wieku wagi użyteczności osób z populacji polskiej [47].**

Grupa wieku	Mężczyźni	Kobiety
18-24	0,985	0,981
25-34	0,978	0,973
35-44	0,969	0,966
45-54	0,947	0,924
55-64	0,890	0,908
65-74	0,880	0,845
75+	0,780	0,749

Dane z tabeli powyżej poddano inter- i ekstrapolacji w celu uzyskania bardziej precyzyjnych zmian wag użyteczności z wiekiem (rysunek poniżej).

**Rysunek 2. Zależność wagi użyteczności od wieku osoby z populacji generalnej Polski. Na podstawie danych z badania [47].**

W analizie wrażliwości testowano wpływ uwzględnienia zmian wyłącznie w grupach wieku (brak zmiany wagi użyteczności w zakresie wieku wewnątrz grupy wieku raportowanej w [47]).

### 3.5.8. IMPLEMENTACJA DYSKONTOWANIA

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

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

Voydeya® (danikopan) jako lek dodatkowy do stosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna. Analiza ekonomiczna.



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

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

Analogicznie postępowano z wynikami zdrowotnymi.

### **3.5.9. PODSUMOWANIE MODELOWANIA**

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

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

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

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

### **3.6. OCENA KOSZTÓW**

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

Przedmiotem opracowania jest porównanie kosztów stosowania produktu leczniczego Voydeya® (danikopan) łącznie z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną

napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna w trakcie leczenia inhibitorem C5.

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

W ramach analizy kosztów brano pod uwagę przede wszystkim te dane kosztowe, które były istotne ze wskazanej perspektywy oraz które można zaliczyć do tzw. mierzalnych kosztów różniących, tj. kategorie kosztowe, w przypadku których wysokość ponoszonych nakładów finansowych zależała od wyboru określonej opcji terapeutycznej (w pierwszej kolejności brano pod uwagę mierzalne koszty, których źródło bezpośrednio wpływało na wysokość kosztu inkrementalnego).

Zidentyfikowano koszty różniące, należące do kosztów bezpośrednich medycznych, istotnych z perspektywy płatnika publicznego. Nie zidentyfikowano kategorii kosztu różniącego z perspektywy świadczeniobiorcy istotnie wpływającego na wyniki analizy.

Uwzględniono wszystkie kategorie kosztów związane z leczeniem pacjentów z analizowanej populacji, zidentyfikowane na podstawie: efektów klinicznych raportowanych w badaniach ALPHA i PEGASUS, przeprowadzanego modelowania oraz przeglądu dostępnej literatury dotyczącej analizowanego problemu decyzyjnego.

W opracowaniu uwzględniono koszt wnioskowanej technologii skalkulowany przy uwzględnieniu sugerowanych cen zbytu netto oraz zapisów ustawy o refundacji [30]. Koszt pozostałych leków określono na podstawie: informacji uzyskanych od Wnioskodawcy (rzeczywisty koszt rawulizumabu), średniego kosztu ekulizumabu w maju 2024 roku [70], średniego kosztu leków pod postacią tabletek zawierających 1,5 lub 1 mln j.m. substancji czynnej *Phenoxyethylpenicillinum* [37], [87], średniego kosztu opakowania leku Desferal® (*Deferoxamine Mesilate*) [38], [39] oraz kosztu pegcetakoplanu określonego na podstawie informacji z 2023 roku [71], [72] (

[REDACTED]

Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ i ich załącznikach [58]-[64] (wrzesień 2024).

Voydeya® (danikopan) jako lek dodatkowy do stosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna. Analiza ekonomiczna.



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

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

Dane kosztowe określone w ramach ww. algorytmu następnie posłużyły do określenia średnich, całkowitych kosztów opieki z wykorzystaniem modelu decyzyjnego opisanego w rozdziale 3.5. (punkty końcowe niniejszej analizy ekonomicznej przedstawione w rozdziale 4.).

Szczegóły dotyczące kalkulacji wszystkich kategorii kosztowych uwzględnionych w opracowaniu, jak i szczegóły dotyczące zużycia zasobów medycznych, których koszt został uwzględniony przy ocenie wysokości kategorii kosztów omówionych w niniejszym rozdziale, przedstawiono w modelu dołączonym do niniejszego opracowania (arkusze: „PL\_Data”, „Drug Costs” i „HCRU Costs”).

### **3.6.1. ZASOBY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU**

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

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

Dane kosztowe zebrano w kwietniu 2024 roku i zaktualizowano we wrześniu 2024 roku.

W Polsce nie są publikowane szczegółowe informacje na temat kosztu punktu rozliczeniowego między świadczeniodawcami a NFZ. Tym samym w opracowaniu uwzględniono koszt punktu określony na podstawie informacji dotyczących świadczeniodawców o najwyższym kontrakcie na dany zakres świadczeń w 2024 roku (dane z Informatora o umowach NFZ, <https://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/>). Uwzględnione koszty przedstawiono poniżej.

**Tabela 8. Koszt punktu produktów rozliczeniowych.**

Zakres świadczeń	Koszt punktu	Uwagi
Leczenie szpitalne - program B.96.	1,70 PLN	zakres: 03.0000.396.02. PROGRAM LEKOWY - LECZENIE CHORYCH Z NOCNA NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ (PNH)
AOS	1,68 PLN	zakres: 02.1070.001.02 ŚWIADCZENIA W ZAKRESIE HEMATOLOGII
Leczenie szpitalne - JGP	1,66 PLN	zakres: 03.4070.130.02 HEMATOLOGIA - HOSPITALIZACJA - S21,S22,S23,PZS01,PZS02,PZS03
Leczenie szpitalne – dodatkowe świadczenia	1,66 PLN	j.w.

Mając na uwadze, iż przeprowadzono szeroką analizę wrażliwości dla wszystkich danych kosztowych, testując ich wpływ na wyniki w szerokim zakresie, nie przeprowadzono dodatkowo analiz wrażliwości dla kosztu punktu dla poszczególnych zakresów świadczeń.

Wycenę świadczeń uwzględnionych w niniejszym opracowaniu zestawiono w tabeli poniżej oraz w arkuszu „Dane PL” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

**Tabela 9. Wycena produktów rozliczeniowych dla świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.**

JGP	kod	Nazwa	Koszt	Źródło
	5.52.01.0001565	Pobyt do wykonania upustu krwi w przebiegu chorób krwi i narządów krwiotwórczych	365,20 PLN	[63]
	5.08.07.0000001	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	827,42 PLN	[60]
	5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu		
	5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	183,87 PLN	[60]
	5.08.07.0000023	kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności	574,60 PLN	[60]
	5.08.08.0000106	Diagnostyka w programie leczenia chorych z nocną napadową hemoglobinurią – ekulizumab, pegcetakoplan	6 941,10 PLN	[61]
	5.08.08.0000214	Diagnostyka w programie leczenia chorych z nocną napadową hemoglobinurią – 1 rok terapii - rawulizumab	6 941,10 PLN	[61]
	5.08.08.0000215	Diagnostyka w programie leczenia chorych z nocną napadową hemoglobinurią – 2 i kolejny rok terapii - rawulizumab	2 823,70 PLN	[61]
	5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	126,00 PLN	[59]
S06	5.51.01.0016006	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	4 960,08 PLN	[62]
	5.53.01.0001478	Intensywna hemodializa	537,84 PLN	[64]
	5.53.01.0001515	Przetoczenie ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek płytkowych z aferezy.	1 744,66 PLN	[64]
	5.53.01.0001513	Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z aferezy.	458,16 PLN	[64]
	5.52.01.0001464	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	448,20 PLN	[63]

Voydeya® (danikopan) jako lek dodatkowy do stosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna. Analiza ekonomiczna.



JGP	kod	Nazwa	Koszt	Źródło
	<b>5.53.01.0005019</b>	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 19 pkt	1 412,13 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0005020</b>	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 20 pkt	1 517,16 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0005021</b>	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 21 pkt	1 623,99 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0005022</b>	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 22 pkt	1 733,50 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0005023</b>	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 23 pkt	1 846,63 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0005024</b>	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 24 pkt	1 962,44 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0005025</b>	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 25 pkt	2 081,84 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0005026</b>	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 26 pkt	2 204,81 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0005027</b>	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 27 pkt	2 332,30 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0005028</b>	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 28 pkt	2 463,37 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0005029</b>	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 29 pkt	2 599,83 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0005030</b>	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 30 pkt	2 741,66 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0005031</b>	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 31 pkt	2 887,99 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0005032</b>	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 32 pkt	3 040,61 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0005033</b>	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 33 pkt	3 199,50 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0005034</b>	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 34 pkt	3 364,69 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0005035</b>	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 35 pkt	3 537,05 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0005036</b>	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 36 pkt	3 717,49 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0005037</b>	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 37 pkt	3 905,12 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0005038</b>	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 38 pkt	4 100,81 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0005039</b>	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 39 pkt	4 305,51 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0005040</b>	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 40 pkt	4 519,17 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0005041</b>	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 41 pkt	4 741,81 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0005042</b>	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 42 pkt	4 976,10 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0005043</b>	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 43 pkt	5 220,29 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0005044</b>	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 44 pkt	5 475,24 PLN	[58]



JGP	kod	Nazwa	Koszt	Źródło
	<b>5.53.01.0005045</b>	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 45 pkt	5 741,87 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0005046</b>	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 46 pkt	6 021,07 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0005047</b>	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 47 pkt	6 313,73 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0005048</b>	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 48 pkt	6 618,95 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0005049</b>	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 49 pkt	6 937,64 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0005050</b>	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 50 pkt	7 271,60 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0005051</b>	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 51 pkt	7 271,60 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0005052</b>	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 52 pkt	7 271,60 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0005053</b>	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 53 pkt	7 271,60 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0005054</b>	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 54 pkt	7 271,60 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0005055</b>	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 55 pkt	7 271,60 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0005056</b>	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 56 pkt	7 271,60 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0005057</b>	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 57 pkt	7 271,60 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0005058</b>	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 58 pkt	7 271,60 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0005059</b>	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 59 pkt	7 271,60 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0005060</b>	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 60 pkt	7 271,60 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0005061</b>	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 61 pkt	7 271,60 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0005062</b>	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 62 pkt	7 271,60 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0005063</b>	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 63 pkt	7 271,60 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0005064</b>	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 64 pkt	7 271,60 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0005065</b>	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 65 pkt	7 271,60 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0005066</b>	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 66 pkt	7 271,60 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0005067</b>	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 67 pkt	7 271,60 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0005068</b>	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 68 pkt	7 271,60 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0005069</b>	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 69 pkt	7 271,60 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0005070</b>	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 70 pkt	7 271,60 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0005071</b>	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 71 pkt	7 271,60 PLN	[58]

Voydeya® (danikopan) jako lek dodatkowy do stosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna. Analiza ekonomiczna.



JGP	kod	Nazwa	Koszt	Źródło
	<b>5.53.01.0005072</b>	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 72 pkt	7 271,60 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0005073</b>	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 73 pkt	7 271,60 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0005074</b>	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 74 pkt	7 271,60 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0005075</b>	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 75 pkt	7 271,60 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0005076</b>	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 76 pkt	7 271,60 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0005077</b>	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 77 pkt	7 271,60 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0006016</b>	Leczenie w OAiIT dla dzieci - ocena według skali TISS-28 dla dzieci - 16 pkt	n/a	[58]
	<b>5.53.01.0006017</b>	Leczenie w OAiIT dla dzieci - ocena według skali TISS-28 dla dzieci - 17 pkt	n/a	[58]
	<b>5.53.01.0006018</b>	Leczenie w OAiIT dla dzieci - ocena według skali TISS-28 dla dzieci - 18 pkt	n/a	[58]
	<b>5.53.01.0006019</b>	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 19 pkt	1 581,80 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0006020</b>	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 20 pkt	1 698,50 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0006021</b>	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 21 pkt	1 818,80 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0006022</b>	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 22 pkt	1 941,79 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0006023</b>	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 23 pkt	2 068,36 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0006024</b>	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 24 pkt	2 197,64 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0006025</b>	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 25 pkt	2 331,40 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0006026</b>	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 26 pkt	2 469,65 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0006027</b>	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 27 pkt	2 611,50 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0006028</b>	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 28 pkt	2 759,62 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0006029</b>	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 29 pkt	2 912,24 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0006030</b>	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 30 pkt	3 070,24 PLN	[58]

JGP	kod	Nazwa	Koszt	Źródło
	<b>5.53.01.0006031</b>	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 31 pkt	3 234,51 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0006032</b>	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 32 pkt	3 405,99 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0006033</b>	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 33 pkt	3 583,72 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0006034</b>	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 34 pkt	3 768,66 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0006035</b>	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 35 pkt	3 961,67 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0006036</b>	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 36 pkt	4 162,77 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0006037</b>	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 37 pkt	4 372,84 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0006038</b>	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 38 pkt	4 592,77 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0006039</b>	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 39 pkt	4 821,70 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0006040</b>	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 40 pkt	5 061,39 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0006041</b>	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 41 pkt	5 310,95 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0006042</b>	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 42 pkt	5 573,10 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0006043</b>	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 43 pkt	5 846,01 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0006044</b>	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 44 pkt	6 132,37 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0006045</b>	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 45 pkt	6 431,32 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0006046</b>	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 46 pkt	6 743,73 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0006047</b>	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 47 pkt	7 071,40 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0006048</b>	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 48 pkt	7 412,55 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0006049</b>	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 49 pkt	7 770,73 PLN	[58]

Voydeya® (danikopan) jako lek dodatkowy do stosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna. Analiza ekonomiczna.



JGP	kod	Nazwa	Koszt	Źródło
	<b>5.53.01.0006050</b>	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 50 pkt	8 144,19 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0006051</b>	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 51 pkt	8 144,19 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0006052</b>	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 52 pkt	8 144,19 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0006053</b>	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 53 pkt	8 144,19 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0006054</b>	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 54 pkt	8 144,19 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0006055</b>	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 55 pkt	8 144,19 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0006056</b>	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 56 pkt	8 144,19 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0006057</b>	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 57 pkt	8 144,19 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0006058</b>	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 58 pkt	8 144,19 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0006059</b>	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 59 pkt	8 144,19 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0006060</b>	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 60 pkt	8 144,19 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0006061</b>	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 61 pkt	8 144,19 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0006062</b>	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 62 pkt	8 144,19 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0006063</b>	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 63 pkt	8 144,19 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0006064</b>	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 64 pkt	8 144,19 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0006065</b>	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 65 pkt	8 144,19 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0006066</b>	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 66 pkt	8 144,19 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0006067</b>	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 67 pkt	8 144,19 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0006068</b>	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 68 pkt	8 144,19 PLN	[58]

JGP	kod	Nazwa	Koszt	Źródło
	<b>5.53.01.0006069</b>	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 69 pkt	8 144,19 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0006070</b>	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 70 pkt	8 144,19 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0006071</b>	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 71 pkt	8 144,19 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0006072</b>	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 72 pkt	8 144,19 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0006073</b>	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 73 pkt	8 144,19 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0006074</b>	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 74 pkt	8 144,19 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0006075</b>	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 75 pkt	8 144,19 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0006076</b>	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 76 pkt	8 144,19 PLN	[58]
	<b>5.53.01.0006077</b>	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 77 pkt	8 144,19 PLN	[58]

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

**Tabela 10. Uwzględnione koszty jednostkowe leków.**

Lek	Jednostka	Koszt jednostki	Źródło
<b>Ekulizumab</b>	1 mg	43,85 PLN	Styczeń 2024 [70]
<b>Rawulizumab</b>	1 mg	████████	Wnioskodawca (dane niepublikowane)
<b>Phenoxymethylpenicillinum (1 lub 1,5 mln j.m. w tabl.)</b>	1 mln j.m.	1,04 PLN*	[37], [87]
<b>Pegcetakoplan</b>	1 fiołka (1 080 mg)	Oficjalny koszt: 18 379,76 PLN	[37]
		Redukcja w 2023 (od września): 83,5%**	[71], [72]
		Redukcja w 2024: 5,7%	[49]
<b>Desferal® (Deferoxamine Mesilate)</b>	Opakowanie 10 fiołek po 500 mg	241,15 PLN***	średnia cena z [38] i [39]

\* pominięto odpłatność pacjenta na poziomie około 0,08 PLN (koszt nieistotnie wpływający na sumaryczne koszty);

\*\* przepisano przez 2 pierwsze miesiące leczenia (lek refundowany od września; wykorzystany w programie przez okres od 1 do maksymalnie 4 miesięcy);

\*\*\* przyjęto bezpośrednie finansowanie leku przez płatnika publicznego (w praktyce lek finansowany pośrednio, w ramach kosztu świadczeń pobytowych w szpitalu)

Voydeya® (danikopan) jako lek dodatkowy do stosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna. Analiza ekonomiczna.



W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

### 3.6.2. KOSZT WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII

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

Przyjęto, że wszystkie prezentacje leku danikopanu (150 mg na podanie i 200 mg na podanie) będą miały limit finansowania na poziomie własnych cen hurtowych brutto (ze względu na liniową zależność cen prezentacji i zawartości substancji czynnej; por. rozdział 2.1.).

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

**Tabela 11. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Voydeya®.**

	Voydeya® 150 mg	Voydeya® 200 mg
<b>Grupa limitowa</b>	Nowa grupa limitowa (por. rozdział 2.1.)	
<b>Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy</b>	Bezpłatne (0%)	
<b>Cena zbytu netto*</b>		
<b>Urzędowa cena zbytu (VAT 8%)</b>		
<b>Cena hurtowa brutto (6% marża hurtowa, od 0,50 PLN do 2 000 PLN)</b>		
<b>Limit finansowania</b>		
<b>Kwota refundacji NFZ</b>		
<b>Odpłatność świadczeniobiorcy</b>	0 PLN	0 PLN

\* bez VAT i marży hurtowej.

Na podstawie przedstawionych informacji ustalono, że koszt 1 mg wnioskowanej technologii wynosi około ████████ niezależnie od prezentacji.

### 3.6.3. KOSZT WYDAWANIA I MONITOROWANIA LECZENIA

Zgodnie z założeniami analogicznej analizy uprzednio przedkładanej AOTMiT [53], w opracowaniu uwzględniono koszt podawania leków dożylnych (ekulizumabu i rawulizumabu) na poziomie średniego, obserwowanego w praktyce kosztu. Uwzględniono dane NFZ prezentowane w AWA dla rawulizumabu [52], wskazujące odsetek rozliczenia podania ekulizumabu na poziomie: 80,1% hospitalizacja jednodniowa; 15,92% porada ambulatoryjna; u pozostałych – inne produkty rozliczeniowe.

W gronie wybranych produktów rozliczeniowych 83,4% stanowiła hospitalizacja jednodniowa (5.08.07.0000001 „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu”; 486,72 pkt [60]) oraz 16,6% - porada ambulatoryjna (5.08.07.0000004 „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”, 108,16 pkt [60]). Wypadkowy koszt podawania inhibitora C5 ustalono na poziomie **720,72 PLN**.

W przypadku pegcetakoplanu podawanego podskórnie uwzględniono koszt podawania na poziomie kosztu porady ambulatoryjnej („przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”, 5.08.07.0000004; 108,16 pkt [60], **183,87 PLN**) co 28 dni, zgodnie z założeniami AWA dla pegcetakoplanu [53].

W przypadku danikoplanu podawanego doustnie przyjęto, że jego stosowanie nie będzie generowało dodatkowego kosztu podawania. Lek będzie wydawany pacjentowi w trakcie świadczeń związanych z podaniem inhibitora C5 (z największą częstotliwością przypadającą na okres co 2 do 8 tygodni w zależności od stosowanego inhibitora C5).

Wśród wszystkich pacjentów rozpoczynających leczenie pegcetakoplanem lub danikoplanem uwzględniono dodatkowo koszt kwalifikacji do programu (5.08.07.0000023 „kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności”, 338,00 pkt [60]) oraz koszt jednodniowego pobytu pacjenta w szpitalu (5.08.07.0000001 „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu”; 486,72 pkt [60]) w celu sfinansowania i przeprowadzenia wszystkich badań i przygotowania (np. przeprowadzenia wymaganych szczepień) przed rozpoczęciem leczenia (łącznie 1 402,02 PLN).

Kosztu tego nie uwzględniono w przypadku kontynuacji leczenia inhibitorem C5.

Mając na uwadze podobny zakres świadczeń diagnostycznych w proponowanym programie lekowym dla wnioskowanej technologii oraz w programie B.96. wśród pacjentów z PNH, roczny ryczałt za diagnostykę w proponowanym programie lekowym wyznaczono na poziomie: 4 083 pkt, tj. wyceny świadczenia 5.08.08.0000106, „Diagnostyka w programie leczenia nocnej napadowej hemoglobinurii – ekulizumab, pegcetakoplan” i świadczenia 5.08.08.0000214, „Diagnostyka w programie leczenia chorych z nocną napadową hemoglobinurią – 1 rok terapii – rawulizumab” [61] wśród pacjentów stosujących ekulizumab, pegcetakoplan i rawulizumab (tylko w 1. roku leczenia) lub 1 661,00 pkt, tj. wyceny świadczenia 5.08.08.0000215 „Diagnostyka w programie leczenia chorych z nocną napadową hemoglobinurią – 2 i kolejny rok terapii – rawulizumab” [61] wśród pacjentów kontynuujących leczenie rawulizumabem.

Voydeya® (danikopan) jako lek dodatkowy do stosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna. Analiza ekonomiczna.



Analogicznie do założeń analiz dla pegcetakoplanu [53] oraz aktualnych wycen ryczału za diagnostykę [61] w opracowaniu przyjęto, że dodanie nowego leku (danikopan) do stosowanego leczenia inhibitorem C5 (tak jak w pierwszych 4 tygodniach leczenia pegcetakoplanem) nie będzie zwiększało ryczału za diagnostykę.

Mając na uwadze, iż pacjenci z analizowanej populacji z reguły stanowią grupę otrzymującą inhibitor C5 przez okres dłuższy od roku (okres leczenia przed włączeniem do badań ALPHA i PEGASUS przekraczał rok u znacznej części pacjentów), w analizie uwzględniono koszt diagnostyki w trakcie leczenia rawulizumabem na poziomie kosztu produktu rozliczeniowego 5.08.08.0000215 „Diagnostyka w programie leczenia chorych z nocną napadową hemoglobinurią – 2 i kolejny rok terapii – rawulizumab” [61].

#### **3.6.4. KOSZT LEKÓW Z PROGRAMU B.96**

Koszt rawulizumabu określono na podstawie informacji od Wnioskodawcy. Uwzględniono efektywny koszt rawulizumabu zawierający wszystkie założenia wdrożonego porozumienia podziału ryzyka. Ustalono, że niezależnie od stosowanej prezentacji leku Utomiris®, efektywny koszt 1 mg rawulizumabu wynosi około [REDACTED] (niepublikowane dane Wnioskodawcy; szczegóły w arkuszu „Drug Costs” modelu).

Koszt ekulizumabu określono na podstawie średniego kosztu ekulizumabu w maju 2024 roku [70]. Wyniósł on 43,85 PLN za 1 mg ekulizumabu.

Koszt pegcetakoplanu określono na podstawie oficjalnego limitu finansowania poszczególnych prezentacji leku Aspaveli® (18 379,76 PLN za fiolkę zawierającą 1 080 mg pegcetakoplanu) [37] oraz dostępnych danych na temat efektywnego kosztu tego leku [49], [71], [72].

Zestawienie danych NFZ sugeruje, że w okresie od objęcia refundacją pegcetakoplanu (1 września 2023 roku) do końca 2023 roku zrefundowano 66 960 mg pegcetakoplanu [72] przy koszcie z perspektywy płatnika publicznego wynoszącym 188 475,34 PLN [71].

Przedstawione dane oznaczają 83,5% redukcję względem kosztu oficjalnego pegcetakoplanu.

Ponadto zidentyfikowano wyniki jednego przetargu [49], które wskazują na redukcję kosztu pegcetakoplanu na poziomie 5,7% względem kosztu oficjalnego.

Mając na uwadze, iż pegcetakoplan nie był dostępny we wszystkich ośrodkach od samego początku refundacji (np. opóźnienia związane z wpisaniem leku do programu przez NFZ, opóźnienia związane z dostawą leku do ośrodka), a średni okres stosowania leku na pacjenta w 2023 roku wyniósł około 5,17 tygodnia (66 960 mg / 1 080 mg w fiołce / 6 pacjentów [72] / 2 fiołki na tydzień) w analizie przyjęto,



że przez pierwsze 2 cykle leczenia (8 tygodni) pegcetakoplan jest refundowany z 83,5% redukcją względem kosztu oficjalnego. W kolejnych cyklach redukcja kosztu wyniesie 5,7%, zgodnie z wynikami opublikowanego przetargu [49].

### 3.6.5. KOSZT LECZENIA POWIKŁAŃ I ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH

#### Przeładowanie żelazem

Zgodnie z założeniami modelu oryginalnego oraz analiz dla pegcetakoplanu w ramach analizy podstawowej uwzględniono koszt leków chelatujących żelazo przy ocenie kosztu przetoczeń w grupie pacjentów kontynuujących stosowanie inhibitorów C5. Leki te nie są bezpośrednio finansowane ze środków publicznych, niemniej jednak uwzględniono koszt leczenia deferoksaminy (Desferal), który ustalono na poziomie średnich cen w Polsce raportowanych przez portale Medycyna Praktyczna (272,11 PLN za opakowanie 10 fiolek po 500 mg) [38] i PHARMINDEX (210,18 PLN za opakowanie 10 fiolek po 500 mg) [39]. W ramach wariantu analizy wrażliwości uwzględniono średnią z ww. cen wynoszącą 241,15 PLN. Przyjęto podawanie deferoksaminy w dawce 35 mg na kg masy ciała na dobę (koszt terapii łącznie z jednodniowym pobytem w szpitalu na poziomie **4 878,66 PLN na cykl** przy średniej masie ciała pacjenta z badania APLHA na poziomie 71,61 kg).

W przypadku wnioskowanej technologii oraz stosowania pegcetakoplanu koszt przeładowania żelazem określono na poziomie kosztu świadczenia 5.52.01.0001565 „Pobyt do wykonania upustu krwi w przebiegu chorób krwi i narządów krwiotwórczych” (220 pkt [63], **365,20 PLN**).

#### Zdarzenia niepożądane

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych określono przy założeniu, że uwzględnione w opracowaniu zdarzenie niepożądane będzie wymagało hospitalizacji.

Przyjęto, że zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej będzie wiązała się z dodatkowym dniem pobytu pacjenta w szpitalu w związku z realizacją programu lekowego. Koszt leczenia określono na poziomie kosztu produktu rozliczeniowego o kodzie 5.08.07.0000001 „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” (486,72 pkt [60]; **827,42 PLN**).

#### Koszt przetoczeń

Koszt przetoczenia krwi ustalono na podstawie założeń analiz dla pegcetakoplanu przedkładanych AOTMiT [53], tj.:

- 22% jednostek rozliczanych w ramach świadczenia 5.53.01.0001515 „Przetoczenie ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek płytkowych z aferezy” (1 051,00 pkt [67]);
- 78% jednostek rozliczanych w ramach świadczenia 5.53.01.0001513 „Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z aferezy” (276,00 pkt [67]);

Voydeya® (danikopan) jako lek dodatkowy do stosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna. Analiza ekonomiczna.



- pobytu pacjenta w ośrodku medycznym w celu przetoczenia krwi na poziomie kosztu świadczenia 5.52.01.0001464 „Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych, w tym immunoglobulin” (270,00 pkt [68]).

W stanie „Wymagane transfuzje” przyjęto jedno przetoczenie dawki terapeutycznej na cykl 4-tygodniowy [53]. Sumaryczny koszt wyniósł: **1 189,39 PLN / cykl**.

#### Koszt przełomu hemolitycznego

Koszt przypisywany pacjentom, u których wystąpiła przełomowa hemoliza przedstawiono poniżej. Odsetki wykorzystania poszczególnych zasobów oraz ich liczba została określona podstawie założeń analizy dla pegcetakoplanu (dane z analizy przedkładanej NICE [65] z wyceną jak w analizach przedkładanych AOTMiT [53]), przy uwzględnieniu dodatkowo kosztu konsultacji z klinicystą (W12).

**Tabela 12. Koszt przełomu hemolitycznego.**

	Odsetek [53]	Liczba [53]	Koszt jednostkowy	Źródło kosztu
<b>Hospitalizacja, oddział ogólny</b>	15%	1 pobyt	2 988,00 pkt (4 960,08 PLN)	JGP dla rozpoznania głównego D59.0 wg <a href="http://jgp.uhc.com.pl/doc/index.html">http://jgp.uhc.com.pl/doc/index.html</a> - JGP S06 „Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia” [62]
<b>Intensywna terapia</b>	1%	1 dzień	850,68 pkt (1 412,13 PLN)	Minimalna wycena osobodnia pobytu dorosłego pacjenta [58]
<b>Dializy</b>	4%	7 dni	324,00 pkt (537,84 PLN)	Produkt 5.53.01.0001478 „Intensywna hemodializa” [64]

Ustalono, że pacjent kończący leczenie wnioskowaną technologią będzie generował dodatkowy koszt na poziomie 1 034,73 PLN.

#### **3.6.6. KOSZT OPIEKI MEDYCZNEJ**

Mając na uwadze, iż badania uwzględnione w ryczałcie za diagnostykę w programie B.96. wchodzi w zakres standardowej opieki dotyczącej pacjentów z analizowanej populacji, w analizie pominięto koszt dodatkowych świadczeń związanych z opieką medyczną. Pominięto dodatkowe hospitalizacje, konsultacje z lekarzem i badania.

Powyższe założenie nie ma wpływu na wyniki inkrementalne analizy, gdyż okres leczenia w programie B.96. jest taki sam dla wszystkich interwencji (różnica dotyczyć może wyłącznie rodzaju stosowanego w danym momencie leczenia) i model nie zakłada różnicy w przeżyciu całkowitym pacjentów poddawanych porównywanym schematom leczenia.

Co więcej, wyniki przeprowadzonej analizy dla pegcetakoplenu [53] świadczyły, że uwzględnienie dodatkowych kosztów związanych z opieką medyczną pacjentów z analizowanej populacji określonych na podstawie zużycia zasobów w warunkach brytyjskich (tym samym dublujących koszty opieki przy jednoczesnym uwzględnieniu tych zasobów medycznych oraz świadczeń związanych z realizacją programu lekowego B.96.) nie miało istotnego wpływu na wyniki zarówno pod względem udziału tego kosztu w koszcie całkowitym opieki nad pacjentem z analizowanej populacji jak i w koszcie inkrementalnym.

Uwzględniono wyłącznie koszt dodatkowej antybiotykoterapii na poziomie kosztu leków zawierających substancje czynną *Phenoxymethylpenicillinum* (leki z grupy „88.3, Penicylina do stosowania doustnego - penicylina fenoksymetylowa - stałe postacie farmaceutyczne” zawierające 1 lub 1,5 mln j.m. w tabletkę [37]). Ustalono, że koszt tego leczenia w cyklu wynosi **58,38 PLN** (1 mln j.m. dwa razy na dobę przez 28 dni zgodnie z założeniami modelu oryginalnego).

### **3.7. DYSKONTOWANIE**

W ramach analizy podstawowej uwzględniono dyskontowanie efektów klinicznych (m.in. lat życia, lat życia skorygowanych o jakość) przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0% [1], [3], a w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych [1] oraz dwukrotnie wyższych niż w analizie podstawowej przy ocenie wpływu, dopełniającego do poprzedniego scenariusza, wzrostu stóp dyskontowych (testując w scenariuszach zmianę  $\pm 100\%$  wartości podstawowych).

### **3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI**

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

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

Voydeya® (danikopan) jako lek dodatkowy do stosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna. Analiza ekonomiczna.



Scenariusze analizy wrażliwości zdefiniowano w tabeli poniżej.

**Tabela 13. Scenariusze analizy wrażliwości.**

Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości	
DSA 00	Analiza podstawowa	
DSA 01	Wiek, % mężczyzn: 95% CI	95% LCI
DSA 02		95% UCI
DSA 03	Stopy dyskontowe: $\pm 100\%$	0% stopy dyskontowe
DSA 04		dwukrotnie wyższe
DSA 05	Uwzględnienie różnic danikopan vs pegcetakoplan (naiwne)	
DSA 06	Uwzględnienie różnic danikopan vs pegcetakoplan (adiustowane MAIC, stan 10,5 mg/dl)	
DSA 07	Uwzględnienie różnic danikopan vs pegcetakoplan (adiustowane ESS, stan 10,5 mg/dl)	
DSA 08	Opcjonalne warianty wpływu wieku na wagi użyteczności	interpolowane dane
DSA 09		dane surowe - przedziały wieku
DSA 10	Brak korekty połowy cyklu	
DSA 11	Horyzont czasowy: okres badań - 50 lat	48 tygodni
DSA 12		50 lat
DSA 13	Pominięcie kosztu C5i	
DSA 14	Pominięcie kosztu podawania	
DSA 15	Pominięcie kosztu zdarzeń niepożądanych	
DSA 16	Pominięcie kosztu BTH	
DSA 17	Pominięcie kosztu przeładowania żelazem	
DSA 18	Pominięcie kosztu opieki w stanach klinicznych	
DSA 19	% rawulizumabu w terapii skojarzonej: badanie ALPHA	
DSA 20	% wykorzystania schematów dawkowania ekulizumabu jak w badaniu ALPHA	
DSA 21	Ryzyko BTH - danikopan: 95% CI	95% LCI
DSA 22		95% UCI
DSA 23	Ryzyko BTH - C5i: 95% CI	95% LCI
DSA 24		95% UCI
DSA 25	Ryzyko dyskontynuacji danikopanu/pegcetakoplanu: 95% CI	95% LCI
DSA 26		95% UCI
DSA 27	Ryzyko przeładowania żelazem: 95% CI	95% LCI
DSA 28		95% UCI
DSA 29	Koszt podawania leków: 95% CI	95% LCI
DSA 30		95% UCI
DSA 31	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych: 95% CI	95% LCI
DSA 32		95% UCI
DSA 33	Wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia: 95% CI	95% LCI
DSA 34		95% UCI
DSA 35	Ryzyko zdarzeń niepożądanych: 95% CI	95% LCI
DSA 36		95% UCI
DSA 37	Koszt zdarzeń i opieki w stanach: 95% CI	95% LCI
DSA 38		95% UCI
DSA 39	Parametry modelu oceniającego wagi użyteczności: 95% CI	95% LCI
DSA 40		95% UCI

Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości	
DSA 41	Wpływ zdarzeń na wagi użyteczności: 95% CI	95% LCI
DSA 42		95% UCI
DSA 43	Opcjonalne zestawy wag użyteczności	<i>ALPHA EQ-5D 9.5 Hb Regression</i>
DSA 44		<i>ALPHA EQ-5D 10.5 Hb Regression</i>
DSA 45		<i>ALPHA EORTC Mapped 9.5 Hb</i>
DSA 46		<i>Hakimi et al. (2022) 10.5 Hb</i>
DSA 47		<i>Wojciechowski PEGASUS, 10.5 Hb</i>
DSA 48		<i>ALPHA EQ-5D 9.5 Hb Arithmetic Means</i>

W ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum - maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI. Przy parametrach, dla których nie zidentyfikowano zakresu zmienności (np. kosztów jednostkowych, dla których nie zidentyfikowano opcjonalnych wartości) przyjęto błąd standardowy na poziomie 25% wartości podstawowej; 95% CI dla tych wartości określa zakres zmienności na poziomie około  $\pm 50\%$  wartości podstawowej. Dodatkowo testowano te parametry w zakresie  $\pm 100\%$  wartości podstawowej w celu zbadania ich wpływu na wnioski.

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości dla analizy kosztów-użyteczności uwzględniono zakres zmienności wszystkich parametrów niepewnych z wyjątkiem cen wnioskowanej technologii, stóp dyskontowych i długości horyzontu czasowego. W przypadku parametru, którego wartość jest obustronnie ograniczona (np. prawdopodobieństwo od 0% do 100%) uwzględniono rozkład beta; w przypadku parametrów przyjmujących wartości niemniejsze od 0 (np. koszty) uwzględniono rozkład gamma; dla pozostałych parametrów uwzględniono rozkład normalny lub log-normalny, w zależności od symetryczności dostępnych danych na temat 95% CI lub zakresu wartości danego parametru (szczegóły w modelach analiz ekonomicznych).

### 3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ

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



Parametr(u) / założenie	Wartość parametru(ów)				Źródło
Macierz przejść między stanami	Ze stanu	Do stanu			Analiza danych z badania ALPHA, założenia, AK [41]
		„Brak przetoczeń i poziom hemoglobiny <9,5”	„Brak przetoczeń i poziom hemoglobiny ≥9,5”	„Wymagane transfuzje”	
	Danikopan, analiza podstawowa				
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]				
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
Ryzyko przełomu hemolitycznego	0,00%/cykl w trakcie pierwszych 24 tygodni oraz 0,24%/cykl w kolejnych tygodniach Konsekwencje: intensyfikacja schematu dawkowania ekulizumabu, rawulizumabu lub pegcetakoplanu (dodatkowo +3 dawki pegcetakoplanu)				Badanie ALPHA, założenia, AWA [53], [76], [77]
Bazowa modyfikacja schematu leczenia	Okres	Wzrost dawki 150 mg → 200 mg	Dyskontynuacja danikopanu (przejście do monoterapii C5)*		Badanie ALPHA, założenia
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
* dotyczy również pegcetakoplanu					

Voydeya® (danikopan) jako lek dodatkowy do stosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna. Analiza ekonomiczna.



Parametr(u) / założenie	Wartość parametru(ów)	Źródło
<b>Ryzyko przeładowania żelazem</b>	na cykl Leczenie: terapia chelatująca (kontynuacja inhibitorem C5) lub flebotomia (danikopan lub pegcetakoplan)	Badanie ALPHA, założenia, AWA [53]
<b>Ryzyko zdarzeń niepożądanych</b>	w okresie do 12. tygodnia leczenia i 0% w kolejnych tygodniach	Badanie ALPHA, AK [41]
<b>Ryzyko zgonu</b>	Na poziomie osób z populacji generalnej Polski	GUS [46], AWA [53]
<b>Wagi użyteczności</b>	„Brak przetoczeń i poziom hemoglobiny <9,5”	Badanie ALPHA, AWA [53]
	„Brak przetoczeń i poziom hemoglobiny ≥9,5”	
	„Wymagane transfuzje”	
<b>Zmiana wag użyteczności</b>	Zdarzenia niepożądane: Brak wpływu drobi podawania i częstotliwości podawania Przełomowa hemoliza: Terapia chelatująca: Wiek pacjenta: zgodnie ze zmianą wagi osób z populacji generalnej Polski (dane intra- i ekstrapolowane)	[47], AWA [52], AWA [53], [78], [79]
<b>Koszt podawania/wydawania leku w programie B.96</b>	Koszt kwalifikacji i wymaganych zabiegów przed rozpoczęciem leczenia danikopanem lub pegcetakoplanem: 824,72 PLN  Lek dożylny: 720,72 PLN/podanie Lek podskórny: 183,87 PLN/cykl Lek doustny podawany razem z lekami dożylnymi: 0 PLN	AWA [52]AWA [53], założenia, [60]
<b>Koszt monitorowania leczenia w programie</b>	Ekulizumab, pegcetakoplan: 6 941,10 PLN/rok Rawulizumab: 2 823,70 PLN/rok Danikopan: brak dodatkowego kosztu (łącznie z inhibitorem C5)	Założenia, [61]
<b>Efektywny koszt leków w programie B.96.</b>	Rawulizumab: Ekulizumab: 43,85 PLN/mg Pegcetakoplan: 18 379,76 PLN za 1080 mg z redukcją: 83,5% (2 pierwsze cykle) i 5,6% (kolejne cykle)	Wnioskodawca [70] [37], [49], [71], [72]
<b>Koszt leczenia przeładowania żelazem</b>	Terapia chelatująca: 4 878,66 PLN na cykl Flebotomia: 365,20 PLN	Założenia, [38], [39], badanie ALPHA, [63]
<b>Koszt leczenia zdarzenia niepożądanego</b>	827,42 PLN, dodatkowy dzień w szpitalu	Założenia, [60]



Parametr(u) / założenie	Wartość parametru(ów)	Źródło
<b>Koszt przetoczeń</b>	1 189,39 PLN/cykl	Założenia, AWA [53], [67], [68]
<b>Koszt przełomowej hemolizy</b>	1 034,73 PLN	Założenia, AWA [53], [58], [62], [64]
<b>Koszt dodatkowej opieki medycznej</b>	Antybiotykoterapia: 58,38 PLN/cykl (1 mln j.m. dwa razy na dobę przez 28 dni zgodnie z założeniami modelu oryginalnego)	Założenia, AWA [53], [37], [87]

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

Voydeya® (danikopan) jako lek dodatkowy do stosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna. Analiza ekonomiczna.



#### **4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ**

##### **4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ**

##### **4.1.1. PORÓWNANIE Z PEGCETAKOPLANEM (GŁÓWNY KOMPARATOR)**

Zestawienie kosztów-konsekwencji i wyniki analizy kosztów-użyteczności stosowania produktu leczniczego Voydeya® w leczeniu pacjentów z PNH, w horyzoncie trwania życia pacjenta (■ lat), względem pegcetakoplanu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Wyniki analizy podstawowej vs pegcetakoplan (horyzont czasowy [ ] lat).

	Danikopan + inhibitor C5	Pegcetakoplan	Różnica
Lata życia bez przetoczeń krwi			
Lata życia z Hb $\geq 9,5$ mg/dL			
Liczba zdarzeń BTH na pacjenta			
Lata życia			
Lata życia skorygowane o jakość, QALY			
Koszt danikopanu i pegcetakoplanu			
Koszt ekulizumabu i rawulizumabu			
Koszt wszystkich leków z programu			
Koszt podawania i wizyt kontrolnych			
Koszt zdarzeń niepożądanych			
Koszt przełomowych hemoliz			
Koszty przeciążenia żelazem			
Koszt monitorowania, antybiotyków i przetoczeń krwi			
Koszty jednorazowe (kwalifikacja i badania wstępne)			
Sumaryczny koszt			
Średni współczynnik kosztów-użyteczności (ACUR)			
Inkrementalna korzyść monetarna netto (INMB)			
Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), PLN za dodatkowe QALY			
<i>Kryterium cen progowych:</i>			
Progowa cena zbytu netto	Voydeya 100+50		
	Voydeya 100+100		

Voydeya® (danikopan) jako lek dodatkowy do stosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna. Analiza ekonomiczna.



W ramach analizy ekonomicznej ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Voydeya® w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna w trakcie leczenia inhibitorem C5 w horyzoncie trwania życia (█████ roku) jest:

- związane z podobnymi wynikami zdrowotnymi i taką samą liczbą lat życia skorygowanych o jakość (QALY) względem stosowania pegcetakoplanu;
- tańsze o ██████████ względem stosowania pegcetakoplanu.

Mając na uwadze niższy koszt oraz takie same efekty kliniczne wnioskowanej technologii i pegcetakoplanu, w analizie wykazano opłacalność stosowania wnioskowanej technologii w miejsce pegcetakoplanu.

#### **4.1.2. PORÓWNANIE Z KONTYNUACJĄ LECZENIA INHIBITORAMI C5 (KOMPARATOR DODATKOWY)**

Zestawienie kosztów-konsekwencji i wyniki analizy kosztów-użyteczności stosowania produktu leczniczego Voydeya® w leczeniu pacjentów z PNH, w horyzoncie trwania życia pacjenta (45,7 lat), względem pegcetakoplanu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Wyniki analizy podstawowej vs kontynuacja leczenia inhibitorem C5 (horyzont czasowy 45,7 lat).

	Danikopan + inhibitor C5	Kontynuacja inhibitor C5	Różnica
Lata życia bez przetoczeń krwi	15,822	11,953	3,868
Lata życia z Hb $\geq 9,5$ mg/dL	13,100	3,479	9,621
Liczba zdarzeń BTH na pacjenta	0,509	0,509	0,000
Lata życia	16,713	16,713	0,000
Lata życia skorygowane o jakość, QALY	13,196	12,362	<b>0,833</b>
Koszt danikopanu i pegcetakoplanu			
Koszt ekulizumabu i rawulizumabu			
Koszt wszystkich leków z programu			
Koszt podawania i wizyt kontrolnych			
Koszt zdarzeń niepożądanych			
Koszt przełomowych hemoliz			
Koszty przeciążenia żelazem			
Koszt monitorowania, antybiotyków i przetoczeń krwi			
Koszty jednorazowe (kwalifikacja i badania wstępne)			
Sumaryczny koszt			
Średni współczynnik kosztów-użyteczności (ACUR)			
Inkrementalna korzyść monetarna netto (INMB)			
Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), PLN za dodatkowe QALY			
<i>Kryterium cen progowych:</i>			
Progowa cena zbytu netto	Voydeya 100+50		
	Voydeya 100+100		

W ramach analizy ekonomicznej ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Voydeya® w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna w trakcie leczenia inhibitorem C5 w horyzoncie trwania życia (██████ roku) jest:

- związane ze wzrostem zdyskontowanej liczby lat życia bez przetoczeń krwi o 3,868 roku względem kontynuacji stosowania inhibitorów C5;
- związane ze wzrostem zdyskontowanej liczby lat życia z poziomem hemoglobiny  $\geq 9,5$  mg/dl o 9,621 roku względem kontynuacji stosowania inhibitorów C5;
- związane ze taką samą liczbą lat życia względem kontynuacji stosowania inhibitorów C5;
- związane ze wzrostem zdyskontowanej liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY) o: 0,833 roku względem kontynuacji stosowania inhibitorów C5;
- droższe o ██████████ względem kontynuacji stosowania inhibitorów C5.

Podobnie jak dla większości leków sierocych stosowanych w chorobach rzadkich, określony w niniejszym opracowaniu inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności względem kontynuacji stosowania inhibitorów C5 był wysoki i wynosił ██████████ za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności był wyższy od progu opłacalności (190 380 PLN za dodatkowy QALY).

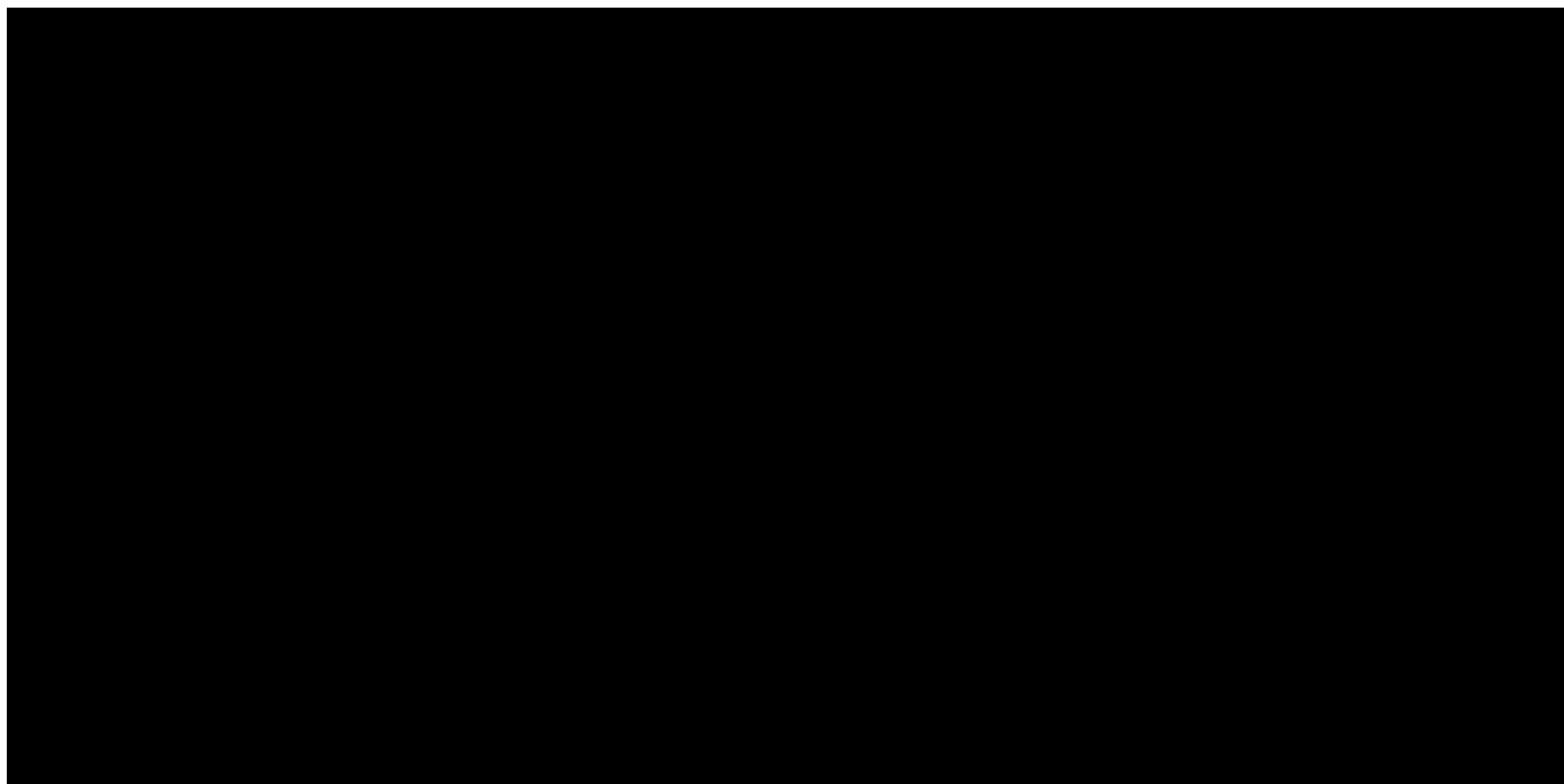
## **4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI**

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

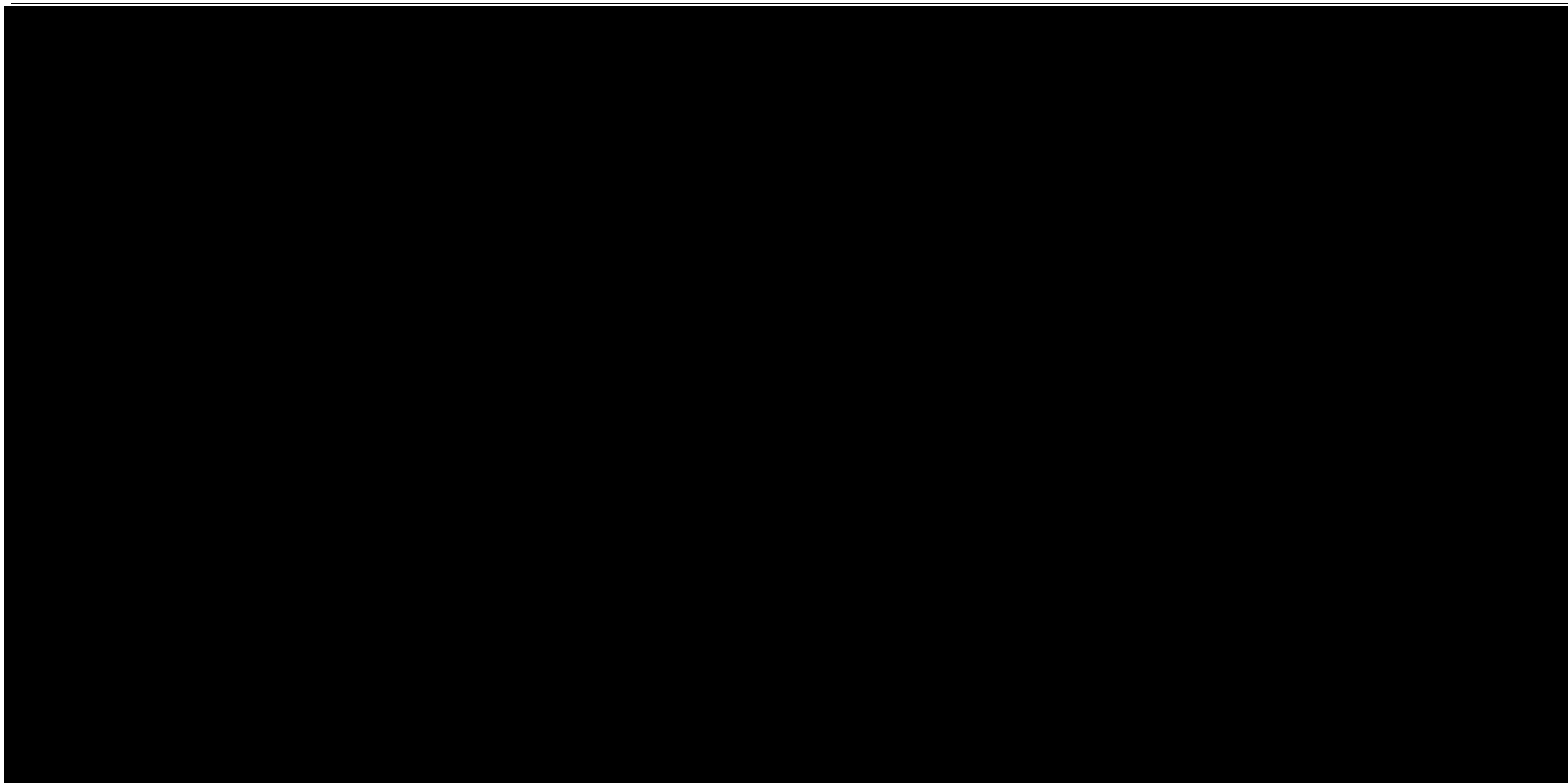
Wyniki analizy wrażliwości pod postacią wszystkich istotnych punktów końcowych przedstawiono w arkuszach „SA\_CUA” i „SA\_CUA\_plot” modelu dołączonego do niniejszego opracowania oraz w rozdziale 12.3. niniejszego opracowania.

Diagramy tornado dla wartości inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (vs kontynuacja inhibitorem C5) lub wartości kosztu inkrementalnego oraz inkrementalnej korzyści netto (vs pegcetakoplan) przedstawiono poniżej.

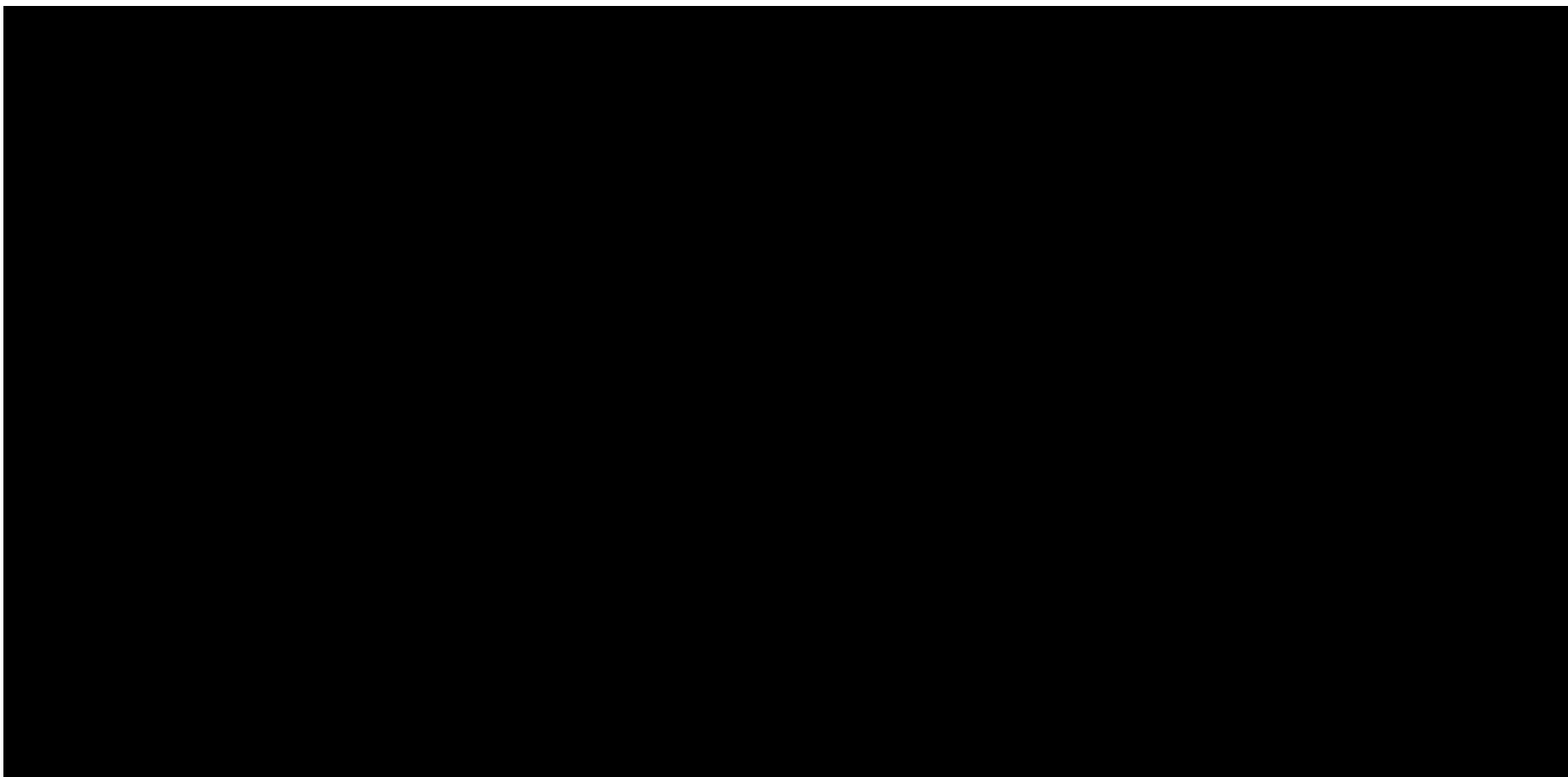
Przerywaną, czerwoną linią oznaczono próg opłacalności na poziomie 190 380 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość (ICUR=190 360 PLN/QALY lub INMB=0 PLN lub koszt inkrementalny = 0 PLN przy braku różnicy w QALY).



Voydeya® (danikopan) jako lek dodatkowy do stosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna. Analiza ekonomiczna.







Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała stabilność wniosków z analizy podstawowej.

#### Porównanie z pegcetakoplanem

Ustalono, że w przypadku realizacji wszystkich 48 scenariuszy analizy wrażliwości stosowanie wnioskowanej technologii było opłacalne względem stosowania pegcetakoplanu, tj. było tańsze przy takich samych efektach lub dominowało nad stosowaniem pegcetakoplanu.

Wykazano, że największy wpływ na wysokość kosztu inkrementalnego miały założenia dotyczące: obecności kosztu inhibitorów C5 (scenariusz teoretyczny oceniający poprawność strukturalną modelu), wysokości stóp dyskontowych, uwzględnienia różnic w skuteczności klinicznej danikopanem i pegcetakoplanem oraz długości horyzontu czasowego analizy.

W ramach scenariuszy analizy wrażliwości uwzględniających różnice w skuteczności klinicznej danikopanem i pegcetakoplanem ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii wiązało się z niższym kosztem (o około [REDACTED] na pacjenta w horyzoncie [REDACTED] roku; wzrost oszczędności przede wszystkim ze względu na różnice w ryzyku występowania przełomowych hemoliz między danikopanem a pegcetakoplanem) oraz większą liczbą lat życia skorygowanej o jakość (dodatkowo od 0,302 do 0,435 QALY na pacjenta w horyzoncie [REDACTED] roku) względem pegcetakoplanu. W ramach tych scenariuszy wykazano, że stosowanie danikopanem łącznie z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna w trakcie leczenia inhibitorem C5 zdominowało stosowanie pegcetakoplanu.

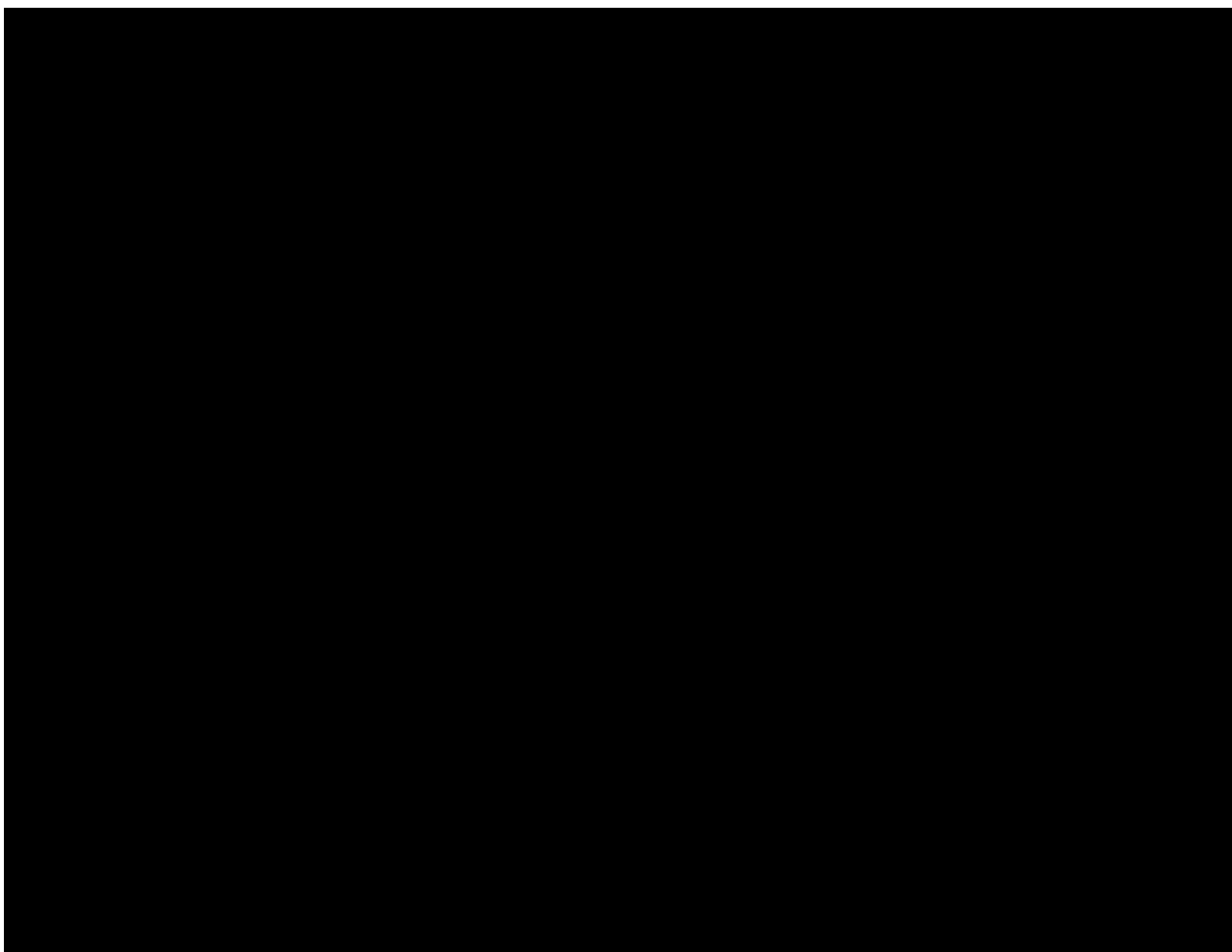
#### Porównanie z kontynuacją inhibitora C5 (komparator dodatkowy)

Ustalono, że w przypadku realizacji wszystkich 48 scenariuszy analizy wrażliwości stosowanie wnioskowanej technologii wiązało się z inkrementalnym współczynnikiem kosztów-użyteczności wyższym od przyjętego progu opłacalności.

Wykazano, że najwyższy wpływ na wysokość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności miały założenia dotyczące: wartości parametrów modelu regresji umożliwiających określenie wag użyteczności na podstawie wyników badania ALPHA, uwzględnienia opcjonalnych zestawów wag użyteczności, uwzględnienia danych klinicznych z badania ALPHA pochodzących z porównania pośredniego z pegcetakoplanem, długości horyzontu czasowego oraz wysokości stóp dyskontowych.

#### 4.2.2. WYNIKI PROBABILISTYCZNEJ ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przedstawiono w arkuszu „PSA” modelu dołączonego do niniejszego opracowania oraz poniżej.



Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej przedstawiono poniżej.

**Tabela 17. Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej.**

		Średnia	95% LCI	95% UCI
QALY	danikoplan	13,17	12,11	14,24
	pegcetakoplan	13,17	12,11	14,24
	kontynuacja C5i	12,36	11,22	13,50
	Różnica vs pegcetakoplan	0,00	0,00	0,00
	Różnica vs kontynuacja C5i	0,82	0,38	1,39
Koszt całkowity (PLN)	danikoplan			
	pegcetakoplan			
	kontynuacja C5i			

Voydeya® (danikopan) jako lek dodatkowy do stosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna. Analiza ekonomiczna.



		Średnia	95% LCI	95% UCI
	Różnica vs pegcetakoplan			
	Różnica vs kontynuacja C5i			
<b>ICUR (PLN/QALYG)</b>	vs pegcetakoplan			
	vs kontynuacja C5i			
<b>Progowa cena</b>	vs pegcetakoplan			
	vs kontynuacja C5i			

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wykazano, że prawdopodobieństwo zdarzenia, że wnioskowana technologia jest tańsza od pegcetakoplanu wyniosło 100% (95% przedział ufności dla kosztu inkrementalnego został określony [redacted]).

Ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii w miejsce pegcetakoplanu jest opłacalne z prawdopodobieństwem wynoszącym 100%.

Ponadto wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii w miejsce kontynuacji stosowania inhibitora C5 jest: związane z wyższą liczbą lat życia skorygowanych o jakość z prawdopodobieństwem równym 100% oraz jest kosztowo-użyteczne z prawdopodobieństwem wynoszącym [redacted].

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

## 5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY

Do podstawowych ograniczeń analizy zaliczono ograniczoną dostępność dowodów naukowych najwyższej wiarygodności dotyczących porównania wnioskowanej technologii z głównym komparatorem (pegcetakoplanem). Opracowanie i ocena przydatności obydwu technologii medycznych (wnioskowanej technologii i głównego komparatora) w leczeniu pacjentów z PNH przebiegała mniej więcej w tym samym czasie. Tym samym w momencie inicjalizacji każdego z badań rejestracyjnych dla tych technologii nie istniał standard terapeutyczny oparty na stosowaniu drugiej technologii.

Do ograniczeń analizy zakwalifikowano również: brak długookresowych badań potwierdzających długoterminową skuteczność wnioskowanej technologii w okresie stosowania powyżej 1 roku; ograniczoną liczbę danych dotyczących pacjentów z PNH umożliwiających wiarygodne modelowanie (wagi użyteczności pacjentów z PNH, koszt analizowanych stanów klinicznych), co związane jest przede wszystkim z charakterem analizowanego schorzenia będącego rzadką chorobą.

Pomimo faktu, że ww. ograniczenia dotyczą wszystkich analiz ekonomicznych dla leków sierocych, obecność ww. ograniczeń przyczyniła się do uwzględnienia szeregu konserwatywnych założeń (potencjalnie obniżających wartość kliniczną i ekonomiczną) wnioskowanej technologii, w tym m.in.:

- przyjęcia takiego samego zużycia inhibitora C5 w grupie wnioskowanej technologii oraz w grupie komparatora dodatkowego (w praktyce klinicznej wśród pacjentów z niedokrwistością w trakcie leczenia inhibitorem C5 następować będą kolejne próby intensyfikacji dawkowania inhibitora C5; aspekt ten nie został w pełni uchwycony w trakcie krótkotrwałej fazy randomizacji badania ALPHA i nie mógł być uchwycony z przyczyn etycznych – w przypadku potwierdzenia dodatkowego efektu klinicznego danikopanu nie byłoby etyczne kontynuowanie leczenia pacjentów z grupy placebo);
- przyjęcie stałego w całym horyzoncie czasowym odsetka pacjentów wymagających terapii chelatującej żelazo w przypadku przeładowaniem żelazem w grupie komparatora (w praktyce spodziewane jest zwiększanie tego ryzyka w miarę przedłużającej się terapii przetoczeniami);
- pominięcia potencjalnie korzystnego wpływu wnioskowanej technologii na przeżycie całkowite pacjentów z analizowanej populacji;
- przyjęcie takich samych prawdopodobieństw występowania niektórych zdarzeń klinicznych dla wszystkich interwencji (np. przełomu hemolitycznego, przeładowania żelazem) z uwagi na niską liczbę tych zdarzeń w badaniach klinicznych ALPHA i PEGASUS (np. ryzyko przełomu hemolitycznego po zastosowaniu pegcetakoplanu wydaje się być na wyższym poziomie niż po zastosowaniu danikopanu).

Voydeya® (danikopan) jako lek dodatkowy do stosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna. Analiza ekonomiczna.



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

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

### **6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA**

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

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

W ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla rozważanego problemu decyzyjnego (por. rozdział 12.2.) nie zidentyfikowano żadnych źródeł dotyczących oceny ekonomicznej wnioskowanej technologii.

### **6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA**

Nie zidentyfikowano dokładnych informacji (dotyczących pacjentów z populacji wskazanej we wniosku z Polski) mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich.

## **7. DYSKUSJA**

Przedmiotem opracowania była ocena ekonomiczna finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Voydeya® (danikopan) łącznie z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna w trakcie leczenia inhibitorem C5, w ramach programu lekowego.

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

Dostępne dowody naukowe potwierdzają skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa stosowania danikopanu łącznie z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna w trakcie leczenia inhibitorem C5 [41].

Niniejsza analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie leku Voydeya<sup>®</sup> będzie wiązało się z podobnymi wynikami zdrowotnymi, ale będzie tańsze od stosowania pegcetakoplanu. Jednocześnie wyniki analizy wrażliwości pokazały, że jeżeli obserwowane w badaniach ALPHA i PEGASUS różnice w skuteczności klinicznej danikopanu i pegcetakoplanu będą również obserwowane w praktyce klinicznej, wnioskowana technologia zdominuje pegcetakoplan. Wykazano także, że stosowanie danikopanu w miejsce dodatkowego komparatora, który nie będzie zastępowany w praktyce klinicznej (tj. kontynuacji stosowania inhibitora C5), będzie wiązało się z inkrementalnym współczynnikiem kosztów-użyteczności przekraczającym przyjęty próg opłacalności (190 380 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość), co jest zjawiskiem często obserwowanym w przypadku leków sierocych stosowanych w chorobach rzadkich. Co więcej, Plan dla Chorób Rzadkich wprowadzony przez Radę Ministrów (Uchwała nr 110 Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 r. M.P. 2021 poz. 883) zakłada modyfikację oceny ekonomicznej leków sierocych polegającą m.in. na wprowadzeniu odmiennego, wyższego progu opłacalności dla takich technologii medycznych.

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

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Voydeya<sup>®</sup> (danikopan pod postacią tabletek o mocy 100 mg i 50 mg) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna w trakcie leczenia inhibitorem C5 będzie związane z podobną skutecznością kliniczną, ale niższym kosztem względem stosowania pegcetakoplanu, czyli jedyne go schematu leczenia zarejestrowanego i refundowanego we wnioskowanym wskazaniu oraz schematu który będzie zastępowany przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji.

Voydeya® (danikopan) jako lek dodatkowy do stosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna. Analiza ekonomiczna.



W przypadku porównania z komparatorem dodatkowym – kontynuacją stosowania samego inhibitora C5 (ekulizumabu lub rawulizumabu) wykazano, że wnioskowana technologia jest bardziej skuteczna, ale droższa. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności w dożywnym horyzoncie czasowym wyniósł około 5,1 mln PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość. Należy jednak podkreślić, że uwzględniono schemat leczenia, który teoretycznie może być stosowany w analizowanym wskazaniu, ale ze względu na objęcie refundacją pegcetakoplanu w 2023 roku we wnioskowanym wskazaniu z wysokim prawdopodobieństwem nie będzie wykorzystywany w praktyce klinicznej w momencie podejmowania decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii i z tej przyczyny nie będzie w istotnym stopniu zastępowany przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji.

Przedstawiony powyżej inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności był wyższy od przyjętego progu opłacalności (190 380 PLN za dodatkowy QALY), co jest zjawiskiem często obserwowanym w przypadku leków sierocych stosowanych w chorobach rzadkich. Co więcej, Plan dla Chorób Rzadkich wprowadzony przez Radę Ministrów (Uchwała nr 110 Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 r. M.P. 2021 poz. 883) zakłada modyfikację oceny ekonomicznej leków sierocych polegającą m.in. na wprowadzeniu odmiennego, wyższego progu opłacalności dla takich technologii medycznych.

Udostępnienie pacjentom z analizowanej populacji kolejnej opcji terapeutycznej w ramach programu lekowego B.96 pozwoli lekarzowi lepiej dostosować terapię do indywidualnych potrzeb zdrowotnych pacjentów z analizowanej populacji oraz pozwoli zmniejszyć obciążenie finansowe świadczeniodawcy i płatnika publicznego poprzez zastosowanie tańszego leczenia względem pegcetakoplanu.



## 9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT, wersja 3.0, sierpień 2016. [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl) (dostęp: wrzesień 2024).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyżce urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (Dz.U. z 2023 r. poz. 2345).
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon-b and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. Pharmacoeconomics. 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, Binglefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. Pharmacoeconomics. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. Pharmacoeconomics. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. Population Biology: Concepts and Models. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. BMC Med Res Methodol. 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. Pharmacoeconomics. 2013, 31:663-675.
- [29] ISPOR. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS 2022) statement. <https://www.ispor.org/heor-resources/good-practices/cheers>.

- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm.
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (ostatnia aktualizacja: wrzesień 2024).
- [34] Muntaha HST, Munir M, Sajid SH, et al. Ileal Bile Acid Transporter Blockers for Cholestatic Liver Disease in Pediatric Patients with Alagille Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2022;11(24):7526. Published 2022 Dec 19. doi:10.3390/jcm11247526
- [35] Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates. Methods Research Report. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055- I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. [www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm).
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2023 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2019–2021.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2024 r
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, [www.mp.pl](http://www.mp.pl) (ostatnia aktualizacja: wrzesień 2024).
- [39] Katalog leków Pharmindex, <http://pharmindex.pl> (ostatnia aktualizacja: wrzesień 2024).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, wrzesień 2024 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, wrzesień 2024 roku.
- [42] Hansen BE, Vandriel SM, Vig P, et al. Event-free survival of maralixibat-treated patients with Alagille syndrome compared to a real-world cohort from GALA. *Hepatology.* Published online December 25, 2023. doi:10.1097/HEP.0000000000000727
- [43] Gonzales E, Hardikar W, Stormon M, et al. Efficacy and safety of maralixibat treatment in patients with Alagille syndrome and cholestatic pruritus (ICONIC): a randomised phase 2 study. *Lancet.* 2021;398(10311):1581-1592. doi:10.1016/S0140-6736(21)01256-3
- [44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: [www.cearegistry.org](http://www.cearegistry.org) (ostatnia aktualizacja: marzec 2024).
- [45] Holko P. Search Embase.com for economic evaluations: translation of published OVID and PubMed query (Neyt M and Chalon PX. *Pharmacoeconomics.* 2013;31:1087-90). Jan 2014. DOI: 10.13140/RG.2.2.36545.66407.
- [46] GUS. Trwanie życia w 2023 r. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2023-roku,2,18.html>
- [47] Golicki D. General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. *Pol Arch Intern Med.* 2021; 131: 484-486. doi:10.20452/pamw.15943.
- [48] NFZ. Statystyki. 2024. <https://statystyki.nfz.gov.pl/>
- [49] Wyniki przetargu. [https://usk-wroc.logintrade.net/zapytania\\_email,156962,84ee37a792997ba87f5dc1043926c485.html](https://usk-wroc.logintrade.net/zapytania_email,156962,84ee37a792997ba87f5dc1043926c485.html)
- [50] Edwards SJ, Barton S, Thurgar E, Trevor N. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for the treatment of recurrent ovarian cancer: A Multiple Technology Appraisal. *Health Technol Assess* 2015;19(7).
- [51] Neyt M, Chalon PX. Search MEDLINE for economic evaluations: tips to translate an OVID strategy into a PubMed one. *Pharmacoeconomics.* 2013 Dec;31(12):1087-90.
- [52] AOTMiT. Analiza weryfikacyjna (AWA) do zlecenia nr 97/2022 (rawulizumab). [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2022/097/AWA/2022%2010%2026%20OT%20AWA%20Ultomiris%20PNH%20BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/097/AWA/2022%2010%2026%20OT%20AWA%20Ultomiris%20PNH%20BIP_REOPTR.pdf)
- [53] AOTMiT. Analiza weryfikacyjna (AWA) do zlecenia nr 145/2022 (pegcetakoplan). [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2022/145/AWA/2023%2003%2022%20OT%20AWA%20Aspaveli%20MZ%207690%20BIP%20REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/145/AWA/2023%2003%2022%20OT%20AWA%20Aspaveli%20MZ%207690%20BIP%20REOPTR.pdf)
- [54] Lee JW, Griffin M, Kim JS, Lee LW, Piatek C, Nishimura JI, Carrillo Infante C, Jain D, Liu P, Filippov G, Sicre de Fontbrune F, Risitano A, Kulasekararaj AG; ALXN2040-PNH-301 Investigators. Addition of danicopan to ravulizumab or ekulizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and clinically significant extravascular haemolysis

- (ALPHA): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2023 Dec;10(12):e955-e965. doi: 10.1016/S2352-3026(23)00315-0. PMID: 38030318.
- [55] Hillmen P, Szer J, Weitz I, Röth A, Höchsmann B, Panse J, Usuki K, Griffin M, Kiladjian JJ, de Castro C, Nishimori H, Tan L, Hamdani M, Deschatelets P, Francois C, Grossi F, Ajayi T, Risitano A, Peffault de la Tour R. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PEGASUS). *N Engl J Med.* 2021 Mar 18;384(11):1028-1037. doi: 10.1056/NEJMoa2029073. PMID: 33730455.
- [56] Charakterystyka produktu leczniczego Ultomiris. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/Ultomiris>
- [57] Charakterystyka produktu leczniczego Voydeya. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/voydeya>
- [58] Katalog produktów do rozliczenia świadczeń udzielanych w OAIIT (ts). Załącznik nr 1ts do zarządzenia nr 37/2024/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 marca 2024 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [59] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik Nr 5a do zarządzenia Nr 57/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 marca 2023 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [60] Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe (1k). Załącznik Nr 1 do zarządzenia Nr 76/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 sierpnia 2024 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [61] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych (1l). Załącznik Nr 2 do zarządzenia Nr 76/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 sierpnia 2024 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [62] Katalog grup (1a). Załącznik Nr 1 do zarządzenia Nr 68/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 lipca 2024 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [63] Katalog produktów odrębnych. Załącznik Nr 2 do zarządzenia Nr 68/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 lipca 2024 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [64] Katalog produktów do sumowania. Załącznik Nr 3 do zarządzenia Nr 68/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 lipca 2024 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [65] NICE. Single Technology Appraisal: Pegcetacoplan for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria [ID3746]. 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta778>
- [66] de Latour RP, Szer J, Weitz IC, et al. Pegcetacoplan versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PEGASUS): 48-week follow-up of a randomised, open-label, phase 3, active-comparator, controlled trial. *Lancet Haematol.* 2022;9(9):e648-e659.
- [67] (CADTH) CaDaTiH. CADTH Reimbursement Recommendation: Pegcetacoplan (Empaveli) 2023. <https://www.cadth.ca/pegcetacoplan>
- [68] NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta778/evidence/final-appraisal-determination-committee-papers-pdf-11006527501>
- [69] Hakimi Z, Wilson K, McAughy E, Pochopien M, Wojciechowski P, Toumi M, Knight C, Sarda SP, Patel N, Wiseman C, de Castro NP, Nazir J, Kelly RJ. The cost-effectiveness, of pegcetacoplan compared with ravulizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, in a UK setting. *J Comp Eff Res.* 2022 Jul 7:0. doi: 10.2217/ceer-2022-0076. Epub ahead of print. PMID: 35796199.
- [70] NFZ. DGL. Komunikat z 30.07.2024 dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do maja 2024 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8653.html>
- [71] NFZ. Raport refundacyjny z dnia 01.03.2024 za okres sty – gru 2023. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8565.html>
- [72] Uchwała Nr 5/2024/IV z dnia 02.04.2024 w sprawie przyjęcia okresowego Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52024iv,6655.html>
- [73] Wojciechowski P, Wdowiak M, Hakimi Z, Wilson K, Fishman J, Nazir J, Toumi M. Mapping the EORTC QLQ-C30 onto the EQ-5D-5L index for patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in France. *J Comp Eff Res.* 2023 May;12(5):e220178. doi: 10.57264/ceer-2022-0178. Epub 2023 Apr 13. PMID: 37052120; PMCID: PMC10402747.
- [74] Lloyd AJ, Gallop K, Ali S, Myren KJ, Sierra JR, Anokhina K, et al. PRO32 Preference Weights For Quality-Adjusted Life-Years Estimation For Treatments Of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria In Five Countries. *IES. Value in Health.* 2020 May 1;23:S334. [https://www.ispor.org/docs/default-source/intl2020/alpn010-dce-ispor-us-20-poster-draft-5-final-29-jun-20-pdf.pdf?sfvrsn=aaf536ca\\_0](https://www.ispor.org/docs/default-source/intl2020/alpn010-dce-ispor-us-20-poster-draft-5-final-29-jun-20-pdf.pdf?sfvrsn=aaf536ca_0)
- [75] Lloyd AJ, Gallop K, Ali S, Myren KJ, Sierra JR, Anokhina K, et al. Preference Weights For Quality-Adjusted Life-Years Estimation For Treatments Of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria In The United Kingdom. *Value in Health.* 2019 Nov 1;22:S902. [https://www.ispor.org/docs/default-source/euro2019/lloyd-et-al-ispor-europe-poster-psy911-oct--19-pdf.pdf?sfvrsn=d6c3f488\\_0](https://www.ispor.org/docs/default-source/euro2019/lloyd-et-al-ispor-europe-poster-psy911-oct--19-pdf.pdf?sfvrsn=d6c3f488_0)
- [76] Griffin M, Kelly R, Deeren D, et al. Intensive Pegcetacoplan Dosing in the Management of Acute Hemolysis As Part of the 307 Open-Label Extension Study. *Blood.* 2022;140(Supplement 1):2937-2939
- [77] Griffin M, Muus P, Munir T, et al. Experience of compassionate use pegcetacoplan for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2023;141(1):116-120

- [78] O'Connell T, Buessing M, Johnson S, Tu L, Thomas SK, Tomazos I. Cost-Utility Analysis of Ravulizumab Compared with Eculizumab in Adult Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Pharmacoeconomics*. 2020;38(9):981-994
- [79] Cherry MG, Greenhalgh J, Osipenko L, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of primary stroke prevention in children with sickle cell disease: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2012;16(43):1-129
- [80] Longworth L, Yang Y, Young T, et al. Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. *Health Technology Assessment* 2014;18:1-224.
- [81] Risitano AM, Marotta S, Ricci P i wsp. Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for Proximal Complement Inhibition? A Position Paper From the SAAWP of the EBMT. *Front Immunol*. 2019; 10:1157. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6587878/pdf/fimmu-10-01157.pdf>, wrzesień 2024
- [82] Gerber GF, Brodsky RA. Pegcetacoplan for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2022; 139(23):3361-3365. <https://ashpublications.org/blood/article/139/23/3361/484521/Pegcetacoplan-for-paroxysmal-nocturnal>, wrzesień 2024
- [83] Notaro R, Luzzatto L. Breakthrough Hemolysis in PNH with Proximal or Terminal Complement Inhibition. *New Engl J Med*. 2022; 387(2):160-166.
- [84] Kulasekararaj AG, Risitano AM, Maciejewski JP i wsp. Phase 2 study of danicopan in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with an inadequate response to eculizumab. *Blood*. 2021; 138(20):1928-1938. <https://ashpublications.org/blood/article/138/20/1928/476463/Phase-2-study-of-danicopan-in-patients-with>, wrzesień 2024.
- [85] Brodsky R. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. In: Hoffman R, Benz Jr. E, Heslop H, Weitz J, eds. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 7th ed.: Elsevier Churchill Livingstone; 2018:419-427.
- [86] Lee JW, Brodsky RA, Nishimura JI i wsp. The role of the alternative pathway in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and emerging treatments. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2022; 15(7):851-861.
- [87] NFZ. Raport refundacyjny z dnia 02.09.2024 za okres sty – cze 2024. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8668.html>
- [88] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, wrzesień 2024 roku.

---

**10. SPIS TABEL**

Tabela 1. Wyjściowe dawkowanie porównywanych technologii. ....	18
Tabela 2. Charakterystyki wejściowe pacjentów z analizowanej populacji. ....	20
Tabela 3. Macierze prawdopodobieństw przejść między stanami (dane niepublikowane z badania ALPHA). ....	33
Tabela 4. Zmiana dawkowania i dyskontynuacja danikopanu. ....	35
Tabela 5. Roczne ryzyko zgonu osoby z populacji generalnej Polski. ....	37
Tabela 6. Wagi użyteczności uwzględnione w opracowaniu. ....	41
Tabela 7. Zależne od wieku wagi użyteczności osób z populacji polskiej [47]. ....	43
Tabela 8. Wycena produktów rozliczeniowych dla świadczeń uwzględnionych w opracowaniu. ....	47
Tabela 9. Uwzględnione koszty jednostkowy leków. ....	53
Tabela 10. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Voydeya®. ....	54
Tabela 11. Koszt przełomowej hemolizy. ....	58
Tabela 12. Scenariusze analizy wrażliwości. ....	60
Tabela 13. Parametry i założenia analizy podstawowej. ....	62
Tabela 14. Wyniki analizy podstawowej vs pegcetakoplan (horyzont czasowy ■■■ lat). ....	67
Tabela 15. Wyniki analizy podstawowej vs kontynuacja leczenia inhibitorem C5 (horyzont czasowy ■■■ lat). ....	69
Tabela 16. Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej. ....	75
Tabela 17. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data ostatniego przeszukania: 18.04.2024). ....	89
Tabela 18. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE. ....	95
Tabela 19. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 18.04.2024). ....	96
Tabela 20. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. ....	100
Tabela 21. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT. ....	103

## 11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Schemat modelu. ....	31
Rysunek 2. Zależność wagi użyteczności od wieku osoby z populacji generalnej Polski. Na podstawie danych z badania [47]. ...	43
Rysunek 3. Diagram tornado. INMB vs pegcetakoplan. ....	71
Rysunek 4. Diagram tornado. Koszt inkrementalny vs pegcetakoplan. ....	72
Rysunek 5. Diagram tornado. ICUR vs kontynuacja leczenia inhibitorami C5. ....	73
Rysunek 6. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. ....	75
Rysunek 7. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany Diagram PRISMA). ....	91
Rysunek 8. Diagram selekcji i identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie. ....	99

## 12. ANEKS

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

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

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, MEDLINE (przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; [www.crd.york.ac.uk/crdweb](http://www.crd.york.ac.uk/crdweb); zasoby aktualizowane tylko do marca 2015 roku), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/#/>), ISPOR Scientific Presentation Database (<https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search>), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [43] oraz zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (Polska Bibliografia Lekarska). Dodatkowo przeszukano portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych (por. rozdział 12.2.).

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

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

#### Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

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

#### Kryteria wykluczenia z przeglądu:

- pierwotne źródła nie zawierające informacji na temat wag użyteczności;
- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji, newralgicznych założeń/wniosków dotyczących oceny jakości życia lub syntezy ilościowej (w przypadku włączenie do niniejszego przeglądu wszystkich źródeł pierwotnych uwzględnionych w odnalezionym wtórnym opracowaniu);
- analizy ekonomiczne bez konwersji wyników metod pośrednich i własnych założeń autorów analiz w zakresie oceny jakości życia (w przypadku identyfikacji źródeł pierwotnych);
- niestandardowe oceny jakości życia;
- wyniki walidacji opracowanych wcześniej metod pomiaru oceny jakości życia;
- nieadekwatna populacja.

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

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

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Przeszukaniem baz danych zajmowały się niezależnie dwie osoby (autorzy niniejszego opracowania: ██████████), a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – jednego z autorów [██████] przeszukania na etapie Analizy klinicznej [41]). Nie zaobserwowano niezgodności w zakresie decyzji dotyczącej włączenia zidentyfikowanych badań do przeglądu (stopień zgodności = 100%); stopień zgodności dla włączenia badania do oceny na podstawie pełnego tekstu wynosił również 100%.

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



Tabela 18. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data ostatniego przeszukania: 18.04.2024).

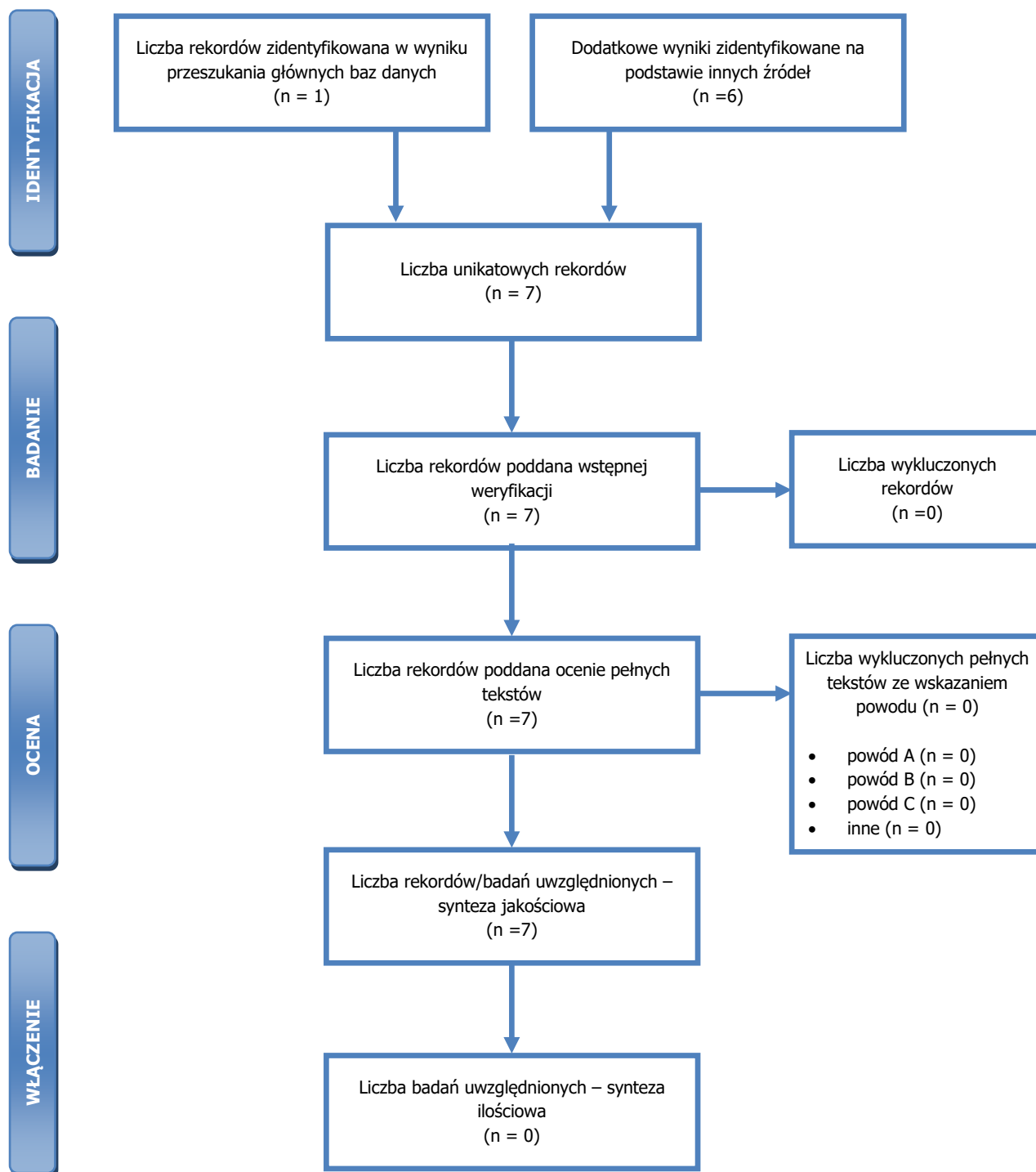
	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	EMBASE
#1	<p><b>Populacja</b>  <i>PubMed: "hemoglobinuria, paroxysmal"[Mesh] OR ((hemoglobinuria[tiab] OR haemoglobinuria[tiab]) AND paroxysmal[tiab] AND nocturnal[tiab])</i>  <i>Embase: 'paroxysmal nocturnal hemoglobinuria'/exp OR ((hemoglobinuria: ab,ti OR haemoglobinuria: ab,ti) AND paroxysmal:ab,ti AND nocturnal:ab,ti)</i></p>	4 767	8 013
#2	<p><b>Interwencja</b>  <i>danicopan OR voydeya OR pegcetacoplan OR aspaveli OR empaveli</i></p>	168	571
#3	<p><b>Punkty końcowe</b>  <i>qaly OR qualy OR (quality adjusted life) OR (quality AND (life OR wellbeing)) OR (health gain) OR disutility OR hrqol OR ((state OR health OR health state) AND (utility OR utilities))</i></p>	2 929 677	1 177 812
#4	<p><b>Metoda pomiaru</b>  <i>hui OR (standard gamble) OR (linear AND (analog* OR visual) AND scale) OR vas OR (euro qol) OR (euro qual) OR eq-5d OR eq5d or (eq 5d) OR euroqol OR euroqual OR sf36 OR (sf 36) OR (short form 36) OR (shortform 36) OR sf 6d OR (short from 6d) OR tto OR (time AND (trade off OR tradeoff)) OR (person AND (trade off OR tradeoff))</i></p>	182 725	14 385
#5	<p><b>Wynik przeszukania</b>  <b>PubMed: (#1 OR #2) AND #3 AND #4</b>  <b>EMBASE: (#1 OR #2) AND #3 AND #4 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim</b></p>	1	0
<b>Suma rekordów</b>		1	
<b>Liczba unikatowych rekordów:</b>		1	
<p><b>Dodatkowe źródła informacji zidentyfikowane w trakcie:</b>  <b>a) przeglądu Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [43], NIHR Health Technology Assessment programme (<a href="https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/#/">https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/#/</a>), ISPOR Scientific Presentation Database (<a href="https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search">https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search</a>) oraz Cochrane Library dla składowych wyrażzeń z zapytania #1;</b></p>		<p>6  Dostarczone z modelem źródło danych dotyczących wag użyteczności z badania ALPHA 2 źródła danych dotyczących wag użyteczności (EQ-5D) z badania PEGASUS [53], [68], [69] dwie publikacje raportujące wyniki badania określające preferencje społeczne niektórych stanów zdrowia pacjentów z PNH (metoda DCE, ang. <i>discrete choice experiment</i>) w celu określenia redukcji użyteczności wynikającej z tych stanów [74], [75]</p>	

Voydeya® (danikopan) jako lek dodatkowy do stosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna. Analiza ekonomiczna.



	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	EMBASE
b) w trakcie przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, bibliografii analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu*; c) przeszukania Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL, Polska Bibliografia Lekarska 1991-2024, 1979 – 1990 i prePBL): JAKOŚĆ ŻYCIA			
Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		7	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		7	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		7	
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie**:	0	
	wtórne opracowanie (np. analizy ekonomiczne) nie wnoszące dodatkowych informacji do przeglądu (powód A):	0 DOI:	
	z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo braku możliwości ich ekstrakcji (powód B):	0 DOI:	
	z powodu nieprawidłowej populacji lub stanu klinicznego (powód C):	0 DOI:	
	inne:	0 DOI:	
Liczba rekordów (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		7 rekordów badanie ALPHA badanie PEGASUS: [53], [68], [69], [73] badanie preferencji populacji generalnej [74], [75]	

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



Rysunek 7. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany Diagram PRISMA).

## 12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH

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

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (dostęp przez embase.com), MEDLINE (dostęp przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb; zasoby aktualizowane do marca 2015 roku), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/#/>), ISPOR Scientific Presentation Database (<https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search>), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [43], *Pharmacoeconomics Open* (link.springer.com/journal/41669), *Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology* (www.pharmacoeconomics.ru), *Journal of Health Policy & Outcomes Research* (www.jhpor.com), *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways*, *The Open Pharmacoeconomics & Health Economics Journal*, Web of Knowledge, zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL; *Polska Bibliografia Lekarska*), portal AOTMiT oraz portale internetowe zagranicznych agencji oceny technologii medycznych, w tym m.in.: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada, *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Wielka Brytania, *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy, *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia, *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja, *Belgian Health Care Knowledge Centre* (KCE), Belgia, *National Center for Pharmacoeconomics* (NCPE), Irlandia, *State Institute for Drug Control* (SUKL), Czechy.

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

### Kryteria włączenia:

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

---

#### Kryteria wykluczenia:

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

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

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

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

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

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

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

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

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Przeszukaniem baz danych zajmowały się niezależnie dwie osoby (autorzy niniejszego

---

Voydeya® (danikopan) jako lek dodatkowy do stosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje reszkowa niedokrwistość hemolityczna. Analiza ekonomiczna.

---



opracowania: [REDACTED]), a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – jednego z autorów [REDACTED] przeszkolenia na etapie Analizy klinicznej [41]). Nie zaobserwowano niezgodności w zakresie decyzji dotyczącej włączenia zidentyfikowanych badań do przeglądu (stopień zgodności = 100%); stopień zgodności dla włączenia badania do oceny na podstawie pełnego tekstu wynosił również 100%.

Tabela 19. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.

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

Voydeya® (danikopan) jako lek dodatkowy do stosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna. Analiza ekonomiczna.



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

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

**Tabela 20. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 18.04.2024).**

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#1	<b>Interwencja</b> <i>danicopan OR voydeya</i>	0	18	106



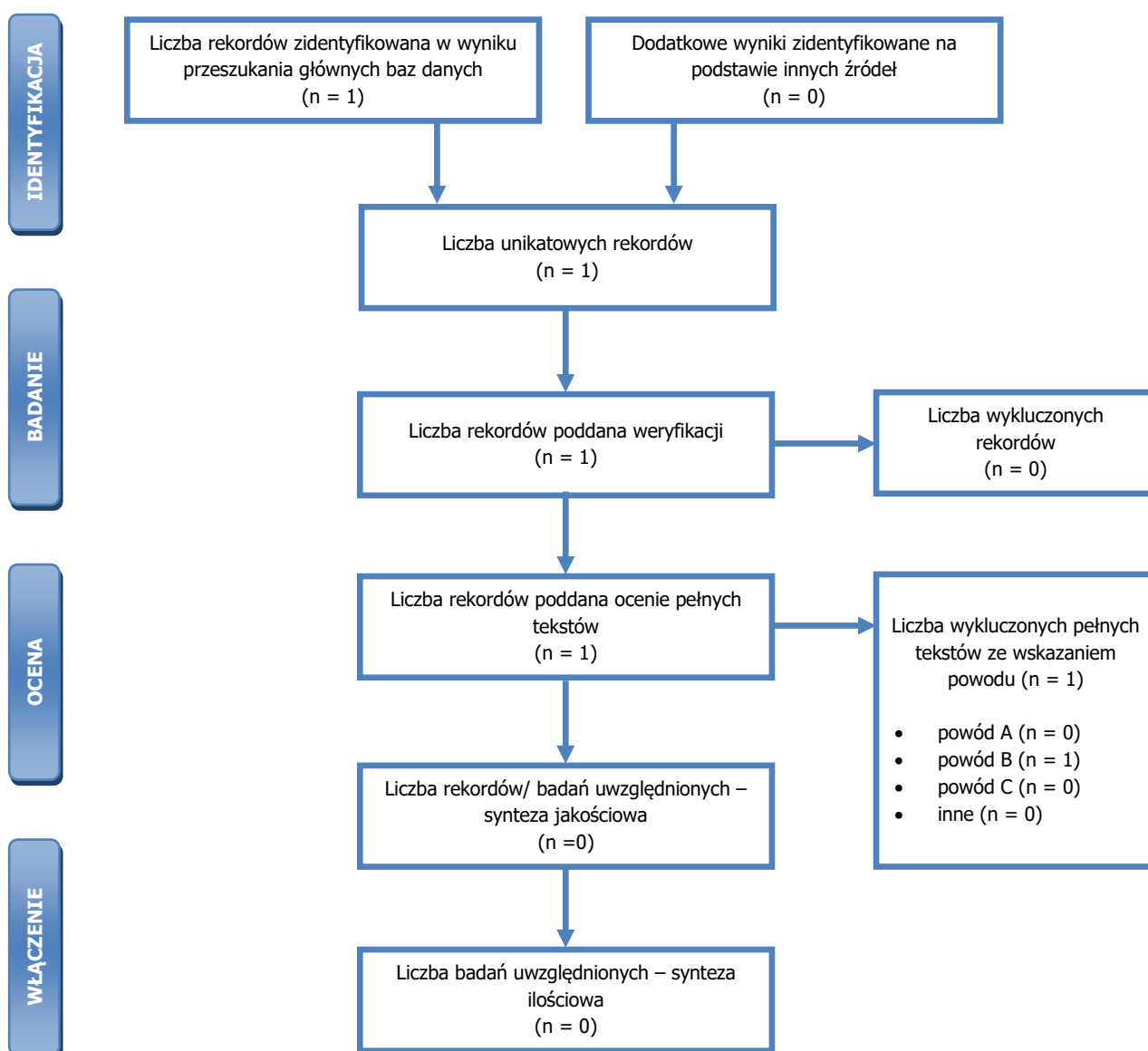
Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#2	<p><b>Punkty końcowe / typ badania – filtr NHS EED</b></p> <p><b>PubMed:</b> (((((((((((((((budget*[tiab] OR value for money[tiab]) OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR (((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmaco-economic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh]) OR "Economics, Nursing"[Mesh]) OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp]) OR "Economics, Hospital"[Mesh]) OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp]) OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh])) OR "Economics"[Mesh:NoExp])) NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab])) OR metabolic cost[tiab] OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab])))) NOT (((historical article[pt]) OR editorial[pt]) OR letter[pt])) NOT ((animals[mesh:noexp]) NOT ((humans[mesh]) AND animals[mesh:noexp]))</p> <p><b>EMBASE:</b> 'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmaco-economic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))</p>	Nie dotyczy (CRD wykorzystuje filtr NHS EED)	1 158 465	1 571 995
#3	<p><b>Podsumowanie</b></p> <p><b>CRD: #1 IN NHSEED, HTA</b></p> <p><b>PubMed: #1 AND #2</b></p> <p><b>EMBASE (z pominięciem rekordów tylko z bazy MEDLINE): #1 AND #2 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim</b></p>	0	1	0
<b>Suma rekordów</b>			1	
<b>Liczba unikatowych rekordów:</b>			1	

Voydeya® (danikopan) jako lek dodatkowy do stosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna. Analiza ekonomiczna.



Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	<b>Dodatkowe źródła informacji*:</b>		0 <a href="https://www.cadth.ca/danicopan">https://www.cadth.ca/danicopan</a> <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10980">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10980</a> <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11132">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11132</a>	
	<b>Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:</b>		1	
	<b>Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:</b>		0	
	<b>Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):</b>		1	
<b>Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:</b>	<b>sumarycznie:</b>		1	
	• <b>z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A):</b>		0 <b>DOI:</b>	
	• <b>z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/ albo opracowania wtórnego niewnoszącego dodatkowych informacji (powód B):</b>		1 <b>DOI:</b> 10.1111/ijlh.14281	
	• <b>z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania (powód C):</b>		0 <b>DOI:</b>	
	• <b>inne:</b>		0 <b>DOI:</b>	
	<b>Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:</b>		<b>0</b>	

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



**Rysunek 8. Diagram selekcji i identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.**

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań dotyczących oceny ekonomicznej wnioskowanej technologii.

Voydeya® (danikopan) jako lek dodatkowy do stosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna. Analiza ekonomiczna.



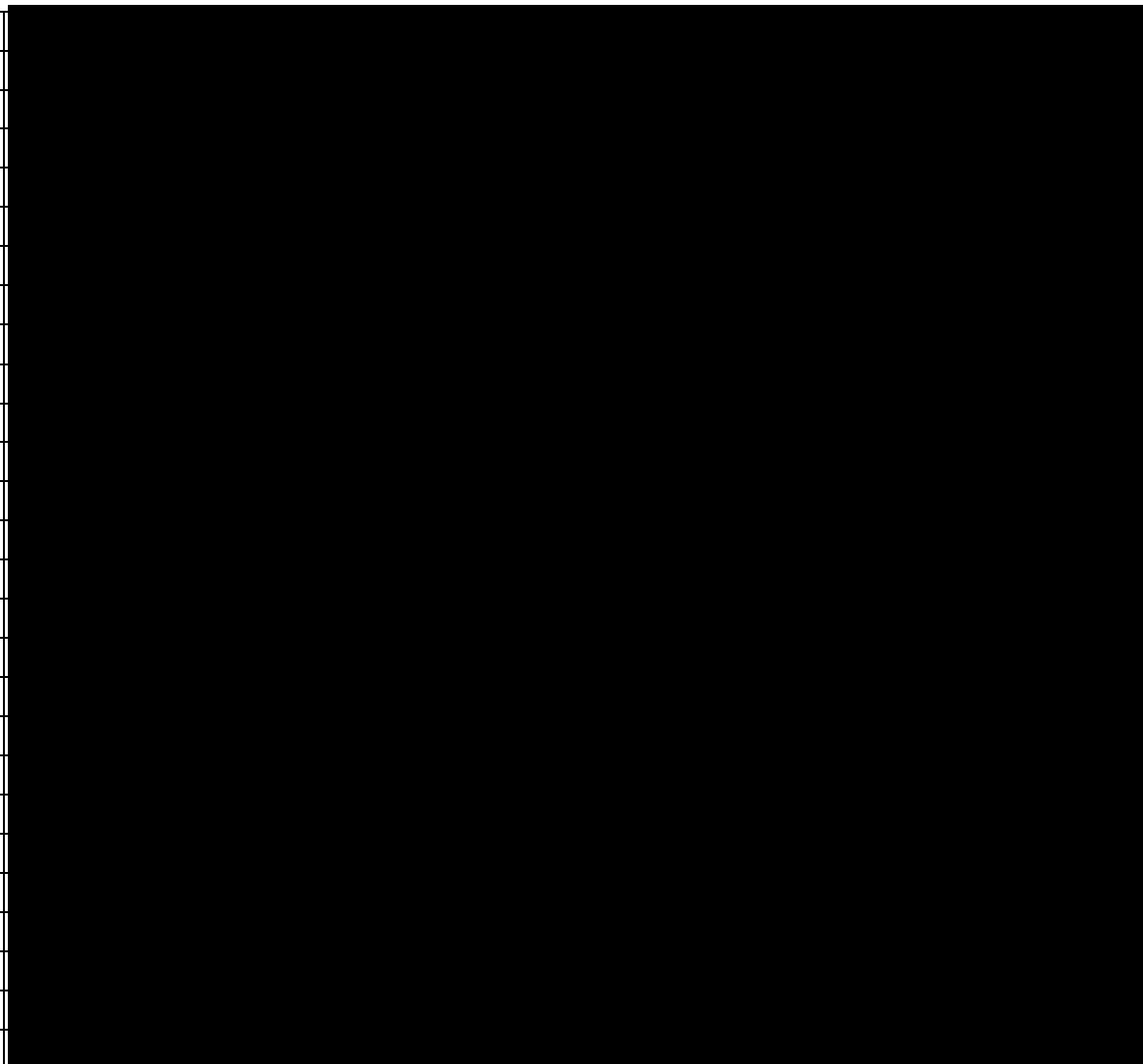
### 12.3. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Tabela 21. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości.

Nr	QALY			Różnica w QALY		Koszt całkowity, PLN			Różnica w koszcie, PLN		ICUR, PLN/QALY		cena progowa 100+50, PLN	
	Danikopan	Pegcetakoplan	kontynuacja C5i	vs Pegcetakoplan	vs kontynuacja C5i	Danikopan	Pegcetakoplan	kontynuacja C5i	vs Pegcetakoplan	vs kontynuacja C5i	vs Pegcetakoplan	vs kontynuacja C5i	vs Pegcetakoplan	vs kontynuacja C5i
DSA 00	13,196	13,196	12,362	0,000	0,833									
DSA 01	14,191	14,191	13,295	0,000	0,896									
DSA 02	12,145	12,145	11,379	0,000	0,767									
DSA 03	20,753	20,753	19,441	0,000	1,312									
DSA 04	9,324	9,324	8,736	0,000	0,588									
DSA 05	13,180	12,745	12,347	0,435	0,833									
DSA 06	13,294	12,992	12,712	0,302	0,582									
DSA 07	13,313	12,992	12,712	0,321	0,601									
DSA 08	13,196	13,196	12,362	0,000	0,833									
DSA 09	13,088	13,088	12,262	0,000	0,826									
DSA 10	13,196	13,196	12,362	0,000	0,833									
DSA 11	0,763	0,763	0,718	0,000	0,045									
DSA 12	13,203	13,203	12,369	0,000	0,834									
DSA 13	13,196	13,196	12,362	0,000	0,833									
DSA 14	13,196	13,196	12,362	0,000	0,833									
DSA 15	13,196	13,196	12,362	0,000	0,833									
DSA 16	13,196	13,196	12,362	0,000	0,833									
DSA 17	13,196	13,196	12,362	0,000	0,833									
DSA 18	13,196	13,196	12,362	0,000	0,833									
DSA 19	13,196	13,196	12,362	0,000	0,833									

12. Aneks

DSA 20	13,196	13,196	12,362	0,000	0,833
DSA 21	13,205	13,205	12,362	0,000	0,842
DSA 22	13,187	13,187	12,362	0,000	0,824
DSA 23	13,197	13,197	12,373	0,000	0,824
DSA 24	13,194	13,194	12,352	0,000	0,842
DSA 25	13,228	13,228	12,362	0,000	0,866
DSA 26	13,164	13,164	12,362	0,000	0,802
DSA 27	13,196	13,196	12,362	0,000	0,833
DSA 28	13,196	13,196	12,362	0,000	0,833
DSA 29	13,196	13,196	12,362	0,000	0,833
DSA 30	13,196	13,196	12,362	0,000	0,833
DSA 31	13,196	13,196	12,362	0,000	0,833
DSA 32	13,196	13,196	12,362	0,000	0,833
DSA 33	13,195	13,195	12,362	0,000	0,833
DSA 34	13,196	13,196	12,362	0,000	0,834
DSA 35	13,196	13,196	12,362	0,000	0,834
DSA 36	13,195	13,195	12,362	0,000	0,833
DSA 37	13,196	13,196	12,362	0,000	0,833
DSA 38	13,196	13,196	12,362	0,000	0,833
DSA 39	12,769	12,769	11,399	0,000	1,371
DSA 40	13,550	13,550	13,128	0,000	0,422
DSA 41	13,193	13,193	12,360	0,000	0,833
DSA 42	13,198	13,198	12,365	0,000	0,833
DSA 43	13,196	13,196	12,362	0,000	0,833
DSA 44	13,391	13,391	12,409	0,000	0,982
DSA 45	11,440	11,440	10,851	0,000	0,589
DSA 46	12,310	12,310	11,520	0,000	0,791



Voydeya® (danikopan) jako lek dodatkowy do stosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna. Analiza ekonomiczna.



---

DSA 47	11,838	11,838	10,825	0,000	1,013	
DSA 48	13,095	13,095	12,533	0,000	0,561	

## 12.4. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

**Tabela 22. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.**

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
<b>Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań</b>				
<b>§ 2.</b>	Czy informacje zawarte w analizie ekonomicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2. i 3.	wrzesień 2024
	Czy informacje w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.1. i 3.6.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia od 1 lipca 2024
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.5.	Aktualny przegląd (ref. [41])
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 12.1, 12.2	Ostatnie aktualizacje: kwiecień/maj 2024
<b>§ 5. ust 1.</b>	Czy analiza ekonomiczna zawiera:			
<b>pkt 1</b>	• analizę podstawową?	TAK	Rozdział 4.1.	-
<b>pkt 2</b>	• analizę wrażliwości?	TAK	Rozdział 4.2.	-
<b>pkt 3</b>	• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	TAK	Rozdziały 6.2. i 12.2.	-
<b>§ 5. ust 2.</b>	<b>Czy analiza podstawowa zawiera:</b>			
<b>pkt 1 lit a</b>	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii?	TAK	Tabela 14	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
<b>pkt 1 lit b</b>	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania	TAK	Tabela 14	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
	wyników zdrowotnych każdej z technologii?			
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego, o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią?</li> </ul>	TAK	Tabela 14; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią- w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2?</li> </ul>	TAK	Tabela 14; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>pkt 4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu- koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy?</li> </ul>	TAK	Tabela 14; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>pkt 5</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3?</li> </ul>	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 13.	-
<b>pkt 6</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3?</li> </ul>	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 13.	-
<b>pkt 7</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii?</li> </ul>	TAK	Mowa o nim m.in. w rozdziale 3.5.	-
<b>§ 5. ust 3.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>W przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem</li> </ul>	TAK	Tabela 14; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-



Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
	stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3?			
<b>§ 5. ust 4.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3?</li> </ul>	TAK	Tabela 14; Por. rozdział 2.4. i 3.4.	-
<b>§ 5. ust 5.</b>	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2-4 oraz ust. 6, przedstawiono w następujących wariantach:			
<b>pkt 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.1.	-
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.1.	-
<b>§ 5. ust 6.</b>	Czy rozważano zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (obecność randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu)?	TAK	Rozdział 3.4.	-
<b>pkt 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentek stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby, jako liczba lat życia?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentek stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby -jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
<b>pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
	współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2?			
<b>§ 5. ust 7.</b>	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4 przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
<b>§ 5. ust 8.</b>	Czy jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 12.1.; sposób wykorzystania w rozdziale 3.5.	-
<b>§ 5. ust 9.</b>	Czy analiza wrażliwości zawiera:			
<b>pkt 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5?</li> </ul>	TAK	Rozdziały 2. i 3.	-
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.9.	-
	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak parametrów z zakresem zmienności ustalonym arbitralnie?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.9.	-
<b>pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1 (zestawienie kosztów-konsekwencji, koszty całkowite z obydwu perspektyw ekonomicznych, wyniki zdrowotne w grupie), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 2 (ICER, jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 3 (ICUR, jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.2.	-

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 4 (ceny zbytu netto przy których ICUR lub ostatecznie ICER = próg), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.2.	-
<b>§ 5. ust 10.</b>	<b>Czy analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:</b>			
<b>pkt 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	-
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	-
<b>§ 5. ust 10.</b>	Czy analizę podstawową przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.1.	-
<b>§ 5. ust 10.</b>	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.2.	-
<b>§ 5. ust 5.</b>	Czy analizę podstawową przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.1.	-
<b>§ 5. ust 5.</b>	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.2.	-
<b>§ 5. ust 11.</b>	Czy oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 dokonywano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	TAK	Rozdział 3.3.	-
	Czy przyjęto horyzont czasowy umożliwiający odzwierciedlenie w analizach wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami?	TAK	Rozdział 3.3.	-
<b>§ 5. ust 11.</b>	Czy do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, zastosowano przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4, tj. czy przedstawiono:			
<b>§ 4 ust. 3 pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)?</li> </ul>	TAK	Tabela 18., Tabela 19	-
<b>§ 4 ust. 3 pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)?</li> </ul>	TAK	Tabela 17.	-
<b>§ 4 ust. 3 pkt 4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień</li> </ul>	TAK	Rysunek 8.	-

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
	naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)??			
<b>§ 4 ust. 3 pkt 4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)?</li> </ul>	TAK	Rysunek 7.	-
<b>§ 5. ust 11.</b>	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 12.1.	-
	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych?	TAK	Rozdział 12.2.	-
	Czy przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 12.1.	-
	Czy przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 12.2.	-
<b>§ 3. pkt 7 i 9</b>	Czy w analizie uwzględnione są procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.2.	Szczegóły w Analizie problemu decyzyjnego
<b>§ 3. pkt 7 i 9</b>	Czy w analizie uwzględnione są refundowane na terenie Polski procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.2.	-

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
<b>§ 8.</b>	Czy analiza zawiera:			
<b>pkt 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?</li> </ul>	TAK	Rozdział 9.	
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?</li> </ul>	TAK	Rozdziały 2.-3.; 12.3.	-
<b>Część II. Ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)</b>				
<b>AWA</b>	Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Rozdział 2.	-
<b>AWA</b>	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Rozdział 2.2.	-
<b>AWA</b>	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentek?	TAK	Rozdział 2.3.	-
<b>AWA</b>	Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.3.	-
<b>AWA</b>	Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
<b>AWA</b>	Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
<b>AWA</b>	Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>AWA</b>	Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Rozdział 3.2.	-
<b>AWA</b>	Czy skuteczność wnioskowanej technologii w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Rozdziały 2.4., 3.4., 3.5.	-
<b>AWA</b>	Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
<b>AWA</b>	Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
<b>AWA</b>	Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
<b>AWA</b>	Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.6.	-
<b>AWA</b>	Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Rozdział 12.1.	-
<b>AWA</b>	Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Rozdział 3.5., 12.1	-

Voydeya® (danikopan) jako lek dodatkowy do stosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna. Analiza ekonomiczna.



Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
<b>AWA</b>	Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.8.	-
<b>AWA</b>	Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?	TAK	-	Nie stwierdzono
<b>Część III. Dodatkowe pytania związane z oceną analizy opracowane m.in. na podstawie Wytycznych AOTMiT (wypełnia audytor/koordynator)</b>				
<b>4. W.AOTM</b>	Czy przeprowadzono systematyczny przegląd literatury pod kątem zidentyfikowania wcześniejszych analiz poświęconych ocenianej technologii w analizowanym wskazaniu (co najmniej MEDLINE przez PubMed oraz Biblioteka Cochrane)?	TAK	Rozdział 12.2.	-
<b>4. W.AOTM</b>	Czy dołączono uzasadnienie ceny w przypadku pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej we wskazaniu ultrazadkiem lub rzadkim?	Nie dotyczy	Rozdział 4.3.	Brak opublikowania wymogów
<b>4.1. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono ogólną strategię analityczną analizy ekonomicznej zgodnie z rozdziałem 4.1. Wytycznych AOTM (uwzględniona analiza kliniczna, obecność modelowania, wykorzystanie modelu decyzyjnego)?	TAK	Rozdział 3.1.	-
<b>4.1. W.AOTM</b>	Czy w przypadku dostosowania istniejącej analizy uwzględniono lokalne, polskie dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów, czy dostosowano do warunków polskich strukturę i parametry modelu dotyczące przebiegu postępowania diagnostyczno-terapeutycznego?	TAK	Rozdział 3.1.	-
<b>4.1. W.AOTM</b>	Czy model obliczeniowy jest edytowalny pod względem danych wejściowych?	TAK	-	-
<b>4.2. W.AOTM</b>	Czy uwzględniono perspektywę społeczną wraz z komentarzem uzasadniającym jej przyjęcie lub przedstawiono komentarz uzasadniający brak perspektywy społecznej z związanych z nią kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.2.	-
<b>4.3., 4.5., 4.6. W.AOTM</b>	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji przedstawiono wyniki w horyzoncie obserwacji tych badań klinicznych?	TAK	Opisane w rozdziale 3.2., 3.5. i 3.8.	-
<b>4.4. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono szczegółowe uzasadnienie przyjętej techniki analitycznej (w zakresie odniesienia do: wyników badań eksperymentalnych i/albo opracowań wtórnych, badań odnoszących się do efektywności praktycznej, opublikowanych analiz ekonomicznych, wymagań formalnych Ministra Zdrowia)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>4.4., 4.5., 4.6. W.AOTM</b>	Czy uzasadniono przyjęte punkty końcowe dotyczące wyników zdrowotnych analizy ekonomicznej (lata życia, QALY, liczba zdarzeń, czas wolny od zdarzenia itd.)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
<b>4.4. W.AOTM</b>	Czy uzasadniono dobór parametrów użyteczności wraz z opisem metodologii ich uzyskania, opisem ich ograniczeń i wskazaniem źródła, z którego pochodzą?	TAK	Rozdział 3.5., 12.1	-
<b>4.4.1. W.AOTM</b>	Czy zastosowano jedną metodę pomiaru użyteczności do oceny wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w analizie?	TAK	Rozdział 3.5., 12.1	-
<b>4.4.4. W.AOTM</b>	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono wartości średnie wraz z miarą rozrzutu dla: konsekwencji/wyników zdrowotnych, składowych kosztów (w podziale na kategorie kosztowe)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>4.4.4. W.AOTM</b>	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono konsekwencje zdrowotne w postaci QALY/LY oraz wartość współczynnika CUR/CER?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono uzasadnienie konieczności przeprowadzonego modelowania (np. zgodnie z sytuacjami opisanymi w rozdziale 4.5. Wytycznych)?	TAK	Rozdział 3.5.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono: strukturę modelu wraz z opisem i uzasadnieniem wyboru stanów zdrowotnych oraz wyniki oceny konwergencji modelowanego przebiegu leczenia z praktyką kliniczną?	TAK	Rozdział 3.5.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy założenia modelu przetestowano w ramach analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.5. i 3.8.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy model opracowano przy użyciu powszechnie dostępnych narzędzi umożliwiających jego weryfikację?	TAK	Rozdział 3.5.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki z uwzględnieniem scenariuszy: optymistycznego oraz pesymistycznego (np. dla założeń związanych z ekstrapolacją)?	TAK	Rozdziały 3.5	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy w sytuacji wykorzystania modelu Markowa przedstawiono i uzasadniono wybór długości cyklu?	TAK	Rozdział 3.5.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy modelowanie przeprowadzono zgodnie z dobrą praktyką i wytycznymi krytycznej oceny modeli (zgodnie z tabelą 2. Wytycznych AOTM)?	TAK	Rozdziały 2.1. – 2.4. i 3.1. – 3.9.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy zamieszczono stwierdzenie na temat przeprowadzenia walidacji wewnętrznej?	TAK	Rozdział 6.1.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy przeprowadzono walidację zewnętrzną wyników modelowania (np. porównanie wyników modelowania z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań, czy wynikami badań uwzględnionych w modelowaniu)?	TAK	Rozdział 6.3.	-
<b>4.6. W.AOTM</b>	Czy uzasadniono wybór badań klinicznych których wyniki uwzględniono w analizie i czy oceniono dostępność badań odnoszących się do efektywności praktycznej (badań postmarketingowych,	TAK	Rozdział 2.4.	-

Voydeya® (danikopan) jako lek dodatkowy do stosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna. Analiza ekonomiczna.



Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
	badań IV fazy, badań obserwacyjnych, okresu przedłużonej fazy otwartej badań eksperymentalnych, analiz rejestrów)?			
<b>4.6. W.AOTM</b>	Czy oddzielnie przedstawiono i oceniono wiarygodność danych o efektywności praktycznej (w tym danych od płatnika) i eksperymentalnej (jeżeli są dostępne)? Czy przeanalizowano wpływ źródła danych na wynik analizy?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.1. – 3.9.	-
<b>4.5., 4.6., 4.12. W.AOTM</b>	Czy uzasadniono wybór punktów końcowych uwzględnionych badań klinicznych (pierwszorzędowe punkty końcowe vs. drugorzędowe; istotne klinicznie vs. surogaty; związane z: kosztem, przeżyciem, jakością życia, itp.)?	TAK	Rozdziały 2.4.	-
<b>4.12. W.AOTM</b>	Czy jeżeli zaobserwowano rozbieżności we wnioskowaniu pomiędzy analizą kliniczną a analizą ekonomiczną (m.in. w zakresie różnego wnioskowania z badań dotyczących efektywności eksperymentalnej i badań odnoszących się do efektywności praktycznej) przedstawiono szczegółowe uzasadnienie obserwowanych różnic (uzasadnienie w oparciu o dowody naukowe lub o spójny wywód logiczny)?	TAK	Rozdział 2.4.	-
<b>4.7. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono opis: procesu identyfikacji zasobów medycznych uwzględnionych w opracowaniu, procesu identyfikacji kosztu przypisanego zasobom, źródła informacji na temat tego kosztu oraz metody stosowanej przy ocenie kosztów (koszty ogólne/ mikrokoszty, zaplanowane badanie/ analiza rejestru/ analiza raportowanych kosztów z uwzględnieniem CPI itp.)?	TAK	Rozdziały 3.6.	-
<b>4.7.2. W.AOTM</b>	Czy utratę produktywności szacowano metodą kosztów frykcyjnych w przypadku uwzględnienia kosztów pośrednich?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
<b>4.7.2. W.AOTM</b>	Czy koszt jednostkowy utraty produktywności związanej z płatną pracą określono w oparciu o wartość PKB na jednego pracującego mieszkańca i z uwzględnieniem korekty ze względu na krańcową produktywność?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
<b>4.8. W.AOTM</b>	Czy w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.7.	-
<b>4.9. W.AOTM</b>	Czy dane wraz z miarami rozrzutu przedstawiono w formie tabelarycznej, wraz z podaniem źródła danych?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
<b>4.9. W.AOTM</b>	Czy w analizie probabilistycznej zdefiniowano i uzasadniono rozkład zmiennych wejściowych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
<b>4.9. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono opis i uzasadniono metody gromadzenia i analizy danych? Czy formularze użyte do gromadzenia	TAK	Rozdział 12.3.	-



Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
	danych dołączono do raportu jako załączniki?			
<b>4.11.1. W.AOTM</b>	Czy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości i oceniono zakres niepewności uzyskanych wyników modelowania (np. zgodnie z 4.11.1. Wytycznych)?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
<b>4.11. W.AOTM</b>	Czy jeżeli przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości uzasadniono dobór i przedstawiono rozkłady zmiennych przypisane parametrom niepewnym?	TAK	Rozdział 3.8.	-
<b>4.11.1. W.AOTM</b>	Czy wyniki AW przedstawiono w postaci tabelarycznej i ewentualnie graficznej (wykres rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności, krzywa akceptowalności, wykres tornado, <i>cost disutility plane</i> )?	TAK	Rozdział 4.2.	-
<b>4.11.2. W.AOTM</b>	Czy w ramach PSA określono średnią i przedziały ufności wyników (np. 95%) lub przedstawiono je w inny sposób, np. za pomocą krzywej akceptowalności lub inkrementalnego zysku netto (ang. <i>net monetary benefit</i> , NMB)?	TAK	Rozdział 4.2.	-
<b>4.11.2. W.AOTM</b>	Czy wybór metod oceny niepewności wyników został opisany i uzasadniony?	TAK	Rozdziały 3.8.; 4.2.	-
<b>4.11.1. W.AOTM</b>	Czy w analizie wrażliwości: zidentyfikowano niepewne parametry, określono i uzasadniono zakres ich zmienności, obliczono główne wyniki analizy (wyniki zdrowotne oraz różnicę pomiędzy nimi, koszty całkowite oraz różnicę pomiędzy nimi, ICER/ICUR, CER/CUR)?	TAK	Rozdziały 3.8.; 4.2.	-
<b>4.12. W.AOTM</b>	Czy ograniczenia i dyskusja są od siebie oddzielone?	TAK	Rozdziały 5., 7.	-
<b>4.12.1. W.AOTM</b>	Czy w ramach ograniczeń omówiono cechy samej analizy i dostępnych danych wejściowych oraz źródła niepewności tych danych, a także właściwości zakresu analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego? Czy odniesiono się do kwestii, czy analizę ekonomiczną wykonano na bazie danych o efektywności klinicznej, które osiągnęły istotność statystyczną?	TAK	Rozdział 5.	-
<b>4.13. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono i przedyskutowano ograniczenia przeprowadzonej analizy?	TAK	Rozdział 5.	-

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

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