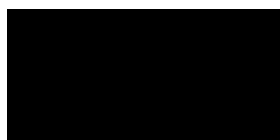




Voydeya[®] (danikopan) jako lek dodatkowy do stosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna

ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA



Kraków, wrzesień 2024

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

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

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU	4
STRESZCZENIE.....	5
1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....	12
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	12
2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA.....	14
2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY	19
2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY.....	20
2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY	23
2.5. CHARAKTERYSTYKA I LICZEBNOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI	27
2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE.....	44
2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU.....	44
2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM	50
2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	52
3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	55
3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO.....	55
3.2. WARIANT PRAWDOPODOBNY, MINIMALNY I MAKSYMALNY	55
3.3. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	59
4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW	62
5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE	62
6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH	63
7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE	63
8. OGRANICZENIA ANALIZY	65
9. Dyskusja	65
10. WNIOSKI KOŃCOWE	66
11. Bibliografia	67
12. SPIS TABEL	71
13. SPIS RYSUNKÓW	72
14. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY	73

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 wpływu na system ochrony zdrowia.



INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

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

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu 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.

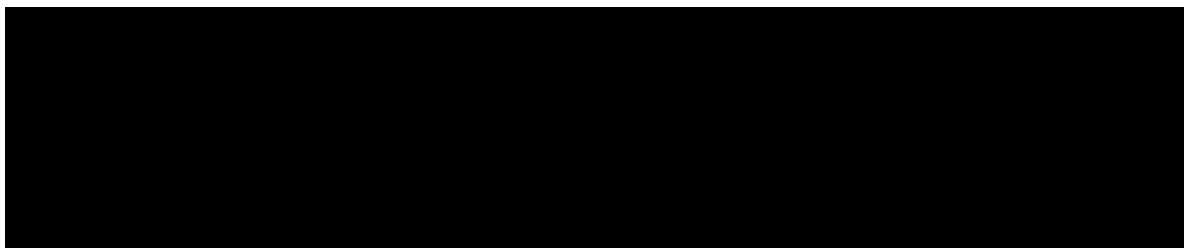
W analizie przyjęto, że wnioskowana technologia w przypadku refundacji będzie włączona do istniejącego programu lekowego „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)” opisanego w załączniku B.96. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] (program zwany dalej programem B.96.).

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: efekt zdrowotny określony na podstawie badań klinicznych i punkt końcowy analizy wpływu na budżet]) [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 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;

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 wpływu na system ochrony zdrowia.



W niniejszej analizie uwzględniono jedynie konsekwencje kosztowe różnicy w efektywności klinicznej porównywanych interwencji (O);

- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: liczebności populacji pacjentów, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 Rozporządzenia [3], aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji oraz prognozowanych wydatków na 2 lata realizacji proponowanego programu lekowego, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii („*status quo*”, „scenariusz istniejący”; brak finansowania danikopanu ze środków publicznych w ramach programu lekowego) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych („nowy scenariusz” zakładający realizację proponowanego programu lekowego dla wnioskowanej technologii; por. rozdział 2.4.).

Wnioskowana technologia nie jest finansowana ze środków publicznych; aktualnie żaden pacjent w Polsce nie ma możliwości leczenia danikopaniem. Co więcej, mając na uwadze refundację pegcetakoplenu we wnioskowanym wskazaniu wydaje się mało prawdopodobne wykorzystanie wnioskowanej technologii w przypadku braku refundacji. Od września 2023 roku pacjenci z analizowanej populacji mają możliwość stosowania pegcetakoplenu 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. Pegcetakoplan stanowi jedyny opcjonalny schemat leczenia który jest zarejestrowany i objęty refundacją we wnioskowanym wskazaniu. Tym samym w ramach scenariusza istniejącego uwzględniono przede wszystkim wykorzystanie pegcetakoplenu wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Uwzględniono cenę zbytu netto wnioskowanej technologii na poziomie



W opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w ramach nowej grupy limitowej ze względu na brak odpowiednika refundowanego w analizowanym wskazaniu, udowodnioną przewagą kliniczną danikopanu nad interwencją nieuwzględniającą jego stosowania (badanie ALPHA) oraz różnice w schematach leczenia wnioskowanej technologii i pegcetakoplenu, które nie pozwalają na zastąpienie samego danikopanu przez stosowanie jedynego refundowanego we wnioskowanym wskazaniu leku – pegcetakoplenu. 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 zaproponowanych 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]

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w horyzoncie czasowym 3 lat mając na uwadze: moment wystąpienia stabilizacji liczby pacjentów leczonych wnioskowaną technologią w przypadku jej refundacji, 2-letni okres obowiązywania decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii [30] oraz potencjalne różnice w koszcie leczenia wnioskowanej technologii i komparatorów w zależności od czasu jaki upłynął od rozpoczęcia leczenia. Uwzględniony horyzont czasowy zapewniał uchwycenie wszystkich aspektów związanych z równowagą na analizowanym rynku sprzedaży leków stosowanych w PNH – pozwalała osiągnąć stabilizację pod względem liczby pacjentów rozpoczynających leczenie z wykorzystaniem wnioskowanej technologii, liczby pacjentów leczonych wnioskowaną technologią, jak i pozwolił lepiej uchwycić zmiany wydatków z budżetu płatnika publicznego, przy jednoczesnym braku konieczności długoterminowej prognozy liczby pacjentów.

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy warianty oceny liczebności populacji docelowej: wariant „najbardziej prawdopodobny”, wariant „minimalny” i wariant „maksymalny”. Przy ocenie skrajnych wariantów uwzględniono zakres niepewności parametrów wpływających na liczebność populacji docelowej zarówno w ramach scenariusza istniejącego, jak i scenariusza nowego.

Przeprowadzono ocenę liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku refundacyjnym przy uwzględnieniu:

- liczby pacjentów włączanych do programu B.96. (rozpoczynających leczenie ekulizumabem) w latach 2018 – 2021 [53];
- liczby pacjentów leczonych ekulizumabem w latach 2018 – 2021 (pacjenci rozpoczynający leczenie w danym roku i kontynuujący leczenie rozpoczęte w latach poprzednich) [53];
- liczby pacjentów leczonych poszczególnymi lekami w programie B.96. w 2023 roku [72];
- liczby pacjentów z niedokrwistością (pierwszorazowi lub łącznie) wśród pacjentów leczonych w programie B.96. w latach 2018 – 2022 [53] pozwalającej określić średnie prawdopodobieństwo wystąpienia niedokrwistości rok do roku oraz prawdopodobieństwo wykluczenia z grona chorych z niedokrwistością w kolejnych latach;
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- określonej na podstawie dostępnych danych NFZ [52], [53], [72] oraz założeń Wnioskodawcy liczbie nowych pacjentów włączanych co roku do programu lekowego B.96.;
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- prawdopodobieństwa zmiany leczenia z ekulizumabu na rawulizumab (wśród pacjentów kontynuujących leczenie ekulizumabem) określonego na podstawie założeń i wyników zaakceptowanych przez AOTMiT analiz dla rawulizumabu [52] oraz aktualnych informacji z praktyki klinicznej;

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 wpływu na system ochrony zdrowia.



- odsetka wykorzystania rawulizumabu wśród pacjentów rozpoczynających leczenie w programie B.96. na podstawie założeń i wyników zaakceptowanych przez AOTMiT analiz dla rawulizumabu [52];
- stopnia wykorzystania pegcetakoplanu wśród pacjentów z analizowanej populacji na podstawie założeń i wyników zaakceptowanych przez AOTMiT analiz dla pegcetakoplanu [53] (75%, od 50% do 100% w 2024 roku oraz 100%, od 75% do 100% wśród nowo zdiagnozowanych pacjentów w kolejnych latach);
- prawdopodobieństwa zastosowania danikopanu w przypadku refundacji, określonego na podstawie założeń Wnioskodawcy oraz założeń: analiz dla rawulizumabu [52] (przypisano pacjentom, którzy rozpoczynaliby stosowanie pegcetakoplanu w scenariuszu istniejącym, analogiczne do założeń analizy [52] zastosowanie kolejnego leku dostępnego dla pacjenta w danym wskazaniu) oraz analiz dla pegcetakoplanu [53] (przypisano pacjentom którzy z jakiś przyczyn nie rozpoczynaliby stosowania pegcetakoplanu w scenariuszu istniejącym).

Przeprowadzono modelowanie populacyjne pozwalające określić liczebność populacji pacjentów leczonych w programie w kolejnych latach z podziałem na stosowane leki oraz obecność niedokrwistości kwalifikującej pacjenta do wnioskowanej technologii.

W pierwszej kolejności ustalono liczbę pacjentów spełniających kryteria włączenia do leczenia z wykorzystaniem wnioskowanej technologii każdego roku. Uwzględniono w tym celu dane NFZ [53] z lat 2018 – 2020 wskazujące na liczbę pacjentów, u których w danym roku niedokrwistość występuje po raz pierwszy w trakcie leczenia inhibitorem C5 oraz liczbę całkowitą takich pacjentów w roku niezależnie od momentu wystąpienia niedokrwistości. Na podstawie tych danych prognozowano prawdopodobieństwo wystąpienia niedokrwistości w kolejnych latach analizy, w gronie powiększającej się populacji pacjentów leczonych w programie B.96. W scenariuszu istniejącym uwzględniono zastosowanie pegcetakoplanu u większości tych pacjentów, zgodnie z założeniami zaakceptowanymi przez AOTMiT analiz dla pegcetakoplanu [53].

W opracowaniu uwzględniono również prognozowany wzrost wykorzystania rawulizumabu w kolejnych latach od objęcia refundacją (rawulizumab objęty refundacją od 1 września 2023 roku [37]). Wykorzystano w tym celu założenia zaakceptowanych przez AOTMiT analiz dla rawulizumabu [52].

W ramach przeprowadzonego modelowania populacyjnego ustalono, że odsetek łącznie pacjentów, u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna w trakcie leczenia inhibitorem C5 i pacjentów leczonych pegcetakoplanem w programie (tj. pacjentów kontynuujących leczenie rozpoczęte w wyniku wystąpienia niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5) wśród wszystkich pacjentów objętych programem B.96. wyniósł:

- [REDACTED]
- [REDACTED] oraz
- [REDACTED]

Chorobowość stany klinicznego wskazanego we wniosku o objęcie refundacją danikopanu (liczba żyjących pacjentów, u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna w trakcie leczenia inhibitorem C5 i pacjentów leczonych pegcetakoplanem w programie, tj. pacjentów kontynuujących leczenie rozpoczęte w wyniku wystąpienia niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5) wyniosła (scenariusz istniejący):

- [REDACTED];
- [REDACTED] oraz
- [REDACTED]

Na podstawie założeń analiz dla rawulizumabu [52], założeń analiz dla pegcetakoplanu [53] oraz własnych założeń Wnioskodawcy w zakresie prawdopodobieństwa zastosowania danikopanu w miejsce komparatorów ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii w ramach proponowanego programu lekowego rozpocznie (w miejsce pegcetakoplanu lub kontynuacji inhibitora C5):

[REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]

Docelowa liczba pacjentów leczonych danikopanem w proponowanym programie (pacjenci rozpoczynający leczenie w danym roku oraz kontynuujący leczenie rozpoczęte w poprzednich latach) wyniosła:

- [REDACTED]);
- [REDACTED];
- [REDACTED]

Stosunkowo szerokie zakresy niepewności liczebności populacji docelowej wynikały z uwzględnienia całego zakresu niepewności wszystkich parametrów niepewnych. Z tej przyczyny wyniki skrajnych wariantów cechują się bardzo niskim prawdopodobieństwem wystąpienia ($\leq 2,5\%$ dla każdego parametru).

W opracowaniu uwzględniono włączanie pacjentów do programu z takim samym prawdopodobieństwem w każdym cyklu 4-tygodniowym danego roku (jednostajnie w roku).

Analizę wpływu na budżet 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. 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.

W ramach niniejszej analizy wpływu na budżet przy ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego wykorzystano założenia, wartości parametrów wejściowych i wyniki modelu decyzyjnego szczegółowo opisanego na etapie Analizy ekonomicznej [88].

Przeprowadzona analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji dotyczącej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych jest zgodna z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzania ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [3].

WYNIKI I WNIOSKI

Liczebność całkowita pacjentów leczonych poszczególnymi terapiami w ramach porównywanych scenariuszy została przedstawiona poniżej (w nawiasach podano wartości określone w ramach skrajnych scenariuszy – minimalnego i maksymalnego).

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 wpływu na system ochrony zdrowia.



	Rok 1		Rok 2		Rok 3	
	Scenariusz Istniejący	Nowy Scenariusz	Scenariusz Istniejący	Nowy Scenariusz	Scenariusz Istniejący	Nowy Scenariusz
Ekulizumab w monoterapii						
Rawulizumab w monoterapii						
Pegcetakoplan						
Danikopan + inhibitor C5						

Liczebność pacjentów z populacji docelowej oraz udział wnioskowanej technologii w leczeniu docelowej populacji przedstawiono poniżej (w nawiasach podano wartości określone w ramach skrajnych scenariuszy – minimalnego i maksymalnego). Jako populację docelową zdefiniowano pacjentów, u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna w trakcie leczenia inhibitorem C5 i pacjentów leczonych pegcetakoplanem lub danikopanem w programie niezależnie od tego czy nadal obserwowana jest u nich niedokrwistość (tj. wszystkich pacjentów kontynuujących leczenie rozpoczęte w wyniku wystąpienia niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5). W obliczeniach umożliwiono stosowanie danikopanu wyłącznie wśród pacjentów, którzy w scenariuszu istniejącym rozpoczynają leczenie pegcetakoplanem (przyjęto brak możliwości przejścia na leczenie danikopanem wśród pacjentów kontynuujących leczenie pegcetakoplanem).

	Rok 1		Rok 2		Rok 3	
	Sc. Istniejący	Nowy Sc.	Sc. Istniejący	Nowy Sc.	Sc. Istniejący	Nowy Sc.
Pegcetakoplan						
Kontynuacja inhibitorem C5						
Danikopan + inhibitor C5						
% danikopanu						

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Voydeya® (danikopan) łącznie z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna w trakcie leczenia inhibitorem C5 będzie związane ze zmniejszeniem wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na finansowanie świadczeń medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych będzie związane z inkrementalną zmianą całkowitych wydatków płatnika publicznego na świadczenia medyczne gwarantowane pacjentom z analizowanej populacji, wynoszącą (ujemne wartości określają oszczędności):

- -642 844 PLN (zakres niepewności określony w ramach skrajnych scenariuszy: od -8 086 PLN do -1 441 442) w 1. roku;
- -2 376 778 PLN (-375 262 PLN do -5 039 556 PLN) w 2. roku;
- -4 398 374 PLN (-830 828 PLN do -8 818 346 PLN) w 3. roku.

Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości potwierdziły przedstawione wnioski i założenia niniejszej analizy.

Testując alternatywne założenia modelowania oraz skrajne warianty oceny parametrów wykorzystanych do kalkulacji liczebności populacji docelowej, zaobserwowano zmianę wyników wariantu prawdopodobnego analizy podstawowej w zakresie: od [] do [] wyników wariantu prawdopodobnego analizy podstawowej. Najwyższy wpływ miały założenia dotyczące liczebności populacji docelowej oraz założenia dotyczące obecności kosztu inhibitorów C5 (scenariusz teoretyczny oceniający poprawność strukturalną modelu). []

refundacji (wzrost oszczędności przede wszystkim ze względu na różnice w ryzyku występowania przełomowych hemoliz między danikopanem a pegcetakoplanem).

Pozostałe założenia modelowania oraz zakres niepewności parametrów wykorzystywanych w modelowaniu na etapie Analizy ekonomicznej [88] nie miały istotnego wpływu na wyniki.

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].

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.

Wyniki niniejszej analizy wskazują, że objęcie refundacją 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 może docelowo spowodować oszczędności dla płatnika publicznego na poziomie około [REDACTED] rocznie.

1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu 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 istniejącego 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. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

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: efekt zdrowotny określony na podstawie badań klinicznych i punkt końcowy analizy wpływu na budżet) [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 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.
- W niniejszej analizie uwzględniono jedynie konsekwencje kosztowe różnicy w efektywności klinicznej porównywanych interwencji (O);
- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: liczebności populacji pacjentów, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 Rozporządzenia [3], aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji oraz prognozowanych wydatków na 2 lata realizacji proponowanego programu lekowego, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii („*status quo*”, „scenariusz istniejący”; brak finansowania leku Voydeya® ze środków publicznych w ramach programu lekowego) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji

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 wpływu na system ochrony zdrowia.



finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych („nowy scenariusz” zakładający realizację proponowanego programu lekowego dla leku Voydeya®; por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy warianty oceny zakresu wpływu refundacji ocenianego produktu na budżet płatnika publicznego i liczebności populacji docelowej: wariant najbardziej prawdopodobny, wariant minimalny i wariant maksymalny. Przy ocenie skrajnych wariantów uwzględniono zakres niepewności parametrów wpływających na liczebność populacji docelowej i sumaryczne zużycie zasobów medycznych zarówno w ramach scenariusza istniejącego, jak i scenariusza nowego.

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

Przy ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego, w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet, wykorzystano wartości parametrów, założenia i wyniki modelu decyzyjnego, szczegółowo opisanego na etapie Analizy ekonomicznej [88].

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

Przeprowadzona analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji dotyczącej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych jest zgodna z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzania ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [3].

2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA

AstraZeneca Pharma Poland wnioskuje 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 sierociego 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

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 wpływu na system ochrony zdrowia.



bywają bardzo poważne, a w pojedynczych przypadkach wartości LDH przekraczają GGN 10 do 15 razy, co może potencjalnie zagrażać życiu [66].

Potencjalne umieszczenie danikopanu 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 proponowaną cenę zbytu netto wnioskowanej technologii na poziomie [REDACTED]

Proponowane ceny zbytu netto poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Voydeya® zostały określone [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 zakresie 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 proponowanych cen zbytu netto ([REDACTED] można przypuszczać, że uzgodnione z Ministrem Zdrowia ceny wnioskowanej technologii będą mieściły się w tym zakresie.

Podstawowe informacje na temat wnioskowanej technologii i proponowanego sposobu jej finansowania ze środków publicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Oceniana technologia i sugerowany sposób jej finansowania.

Aspekt	Wartość
Wnioskowana technologia	
Nazwa handlowa	Voydeya®
Substancja czynna	<i>Danicopan</i>
Kod ATC	L04AJ09 [33]
Data pozwolenia dopuszczenia do obrotu	22 lutego 2024 (EMA/H/C/005517)
Postać farmaceutyczna	Tabletki powlekane
Zawartość opakowania	180 tabletek
DDD / PDD	Brak [33]; Dawka dobową na poziomie 450 lub 600 mg
Kategoria dostępności leku	Rp
Sugerowany sposób finansowania	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego (art. 6 ust 1 pkt 2 ustawy [30])
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Poziom odpłatności świadczeniobiorcy	Bezpłatny (art. 14 ustawy [30])
Proponowane ceny zbytu netto	[REDACTED]
Proponowany RSS	brak

PDD, ang. *Prescribed Daily Dosis* – najczęściej stosowana dawka dobową [30]

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 przełomów hemolitycznych modyfikujących dawkowanie porównywanych technologii, ryzyka wystąpienia zmiany dawki danikopanu z innych przyczyn), 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 niniejszej analizy wpływu na budżet (por. rozdział 2.5.2.) z uwzględnieniem zweryfikowanych przez AOTMiT założeń analizy dla rawulizumabu [52].

Wyjściowe dawkowanie porównywanych interwencji określono na podstawie zalecanych dawek wg ChPL i 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.

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 wpływu na system ochrony zdrowia.



W przypadku pegcetakoplenu 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 pegcetakoplenu, inhibitor C5 (tylko ekulizumab z uwagi na wykorzystanie wyłącznie 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 (por. rozdział 2.5.2.) z uwzględnieniem zweryfikowanych przez AOTMiT założeń analizy dla rawulizumabu określono, że docelowy udział rawulizumabu będzie w Polsce wynosił około 90% 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 3000, 3300 lub 3600 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 interwały 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 podawania ekulizumabu w dawce 900 mg co 14 lub 11 dni z możliwością zwiększenia dawki na podanie do 1 200 mg i 1 500 mg [52], [53]. 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 pegcetakoplenu [53], która dotyczyła pacjentów z analogicznej populacji do

wnioskowanej w ramach niniejszego opracowania. Założenia te zostały zaakceptowane przez analityków AOTMiT [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. W analizie uwzględniono intensyfikację schematu dawkowania ekulizumabu, rawulizumabu i pegcetakoplanu z powodu wystąpienia przełomu hemolitycznego oraz niezwiązaną z tym zdarzeniem intensyfikację dawkowania danikopanu (do 200 mg x3 na dobę) i ryzyko dyskontynuacji danikopanu zgodnie z wynikami badania ALPHA (w analizie podstawowej takie same ryzyko dyskontynuacji przypisano pacjentom stosującym pegcetakoplan).

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. Analizy ekonomicznej [88].

W ramach niniejszej analizy wpływu na budżet uwzględniono średnie 28-dniowe, niezdyktowane zużycie wnioskowanej technologii w przeliczeniu na pacjenta rozpoczynającego leczenie, określone na podstawie modelu analizy ekonomicznej [88] w trakcie pierwszych 3 lat leczenia (por. arkusz „BIA_module” modelu). Wszystkie wyniki analizy ekonomicznej [88] uwzględnione w BIA przedstawiono w rozdziale 2.7.

Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [40].

2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY

Analizowany problem decyzyjny dotyczył objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny dla produktu leczniczego Voydeya® w ramach części B „Leki stosowane w ramach programów lekowych” Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [40] (por. rozdział 2.1.).

Proponowany sposób refundacji nie uwzględnia współpłacenia świadczeniobiorcy [30].

Co więcej, w ramach analizy ekonomicznej dla rozważanego problemu decyzyjnego [88] nie zidentyfikowano kategorii kosztu z perspektywy świadczeniodawcy, które istotnie wpływałyby na koszty leczenia analizowanych pacjentów.

Mając powyższe na uwadze, zgodnie z Wytycznymi dla przeprowadzania ocen technologii medycznych, opublikowanymi przez AOTMiT [1], niniejsza analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych; Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ oraz Ministerstwo Zdrowia).

2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY

W analizie wpływu na budżet dokonuje się oceny wpływu danej technologii medycznej na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej w czasie kilku lat następujących po podjęciu decyzji o finansowaniu ze środków publicznych nowej technologii, zazwyczaj do ustalenia się równowagi na rynku lub co najmniej w ciągu pierwszych 2 lat od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych [1].

Punkt początkowy niniejszej analizy obejmuje pierwszy rok, w którym będzie możliwe stosowanie refundowanego produktu leczniczego Voydeya® (danikopan) we wnioskowanym wskazaniu w ramach scenariusza nowego (przy założeniu pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia dotyczącej objęcia refundacją wnioskowanej technologii w ramach programu lekowego).

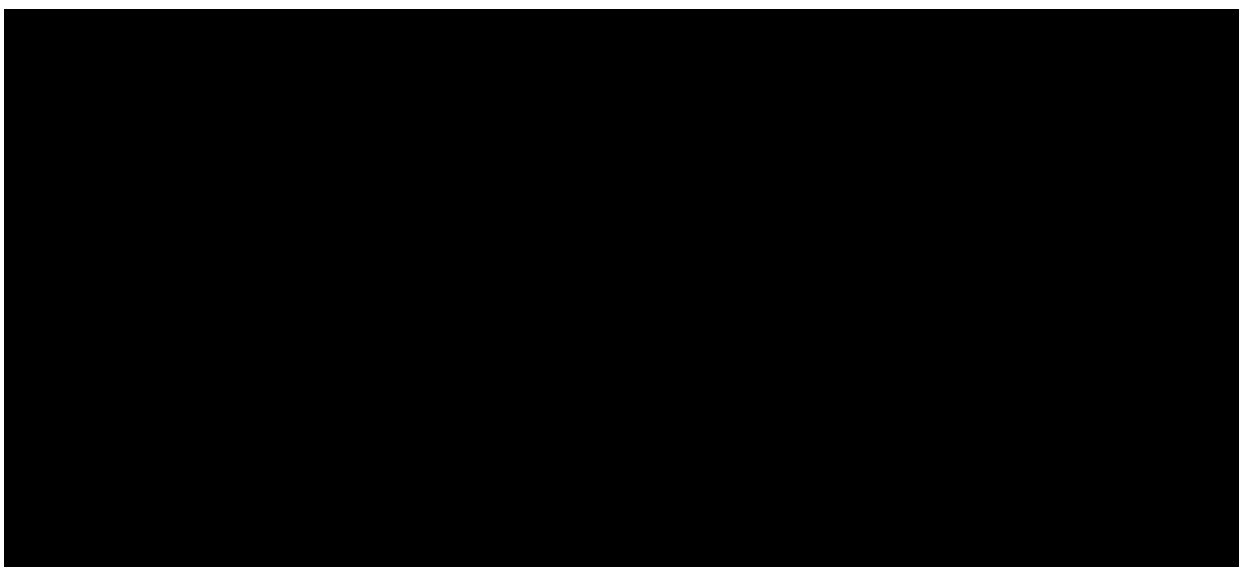
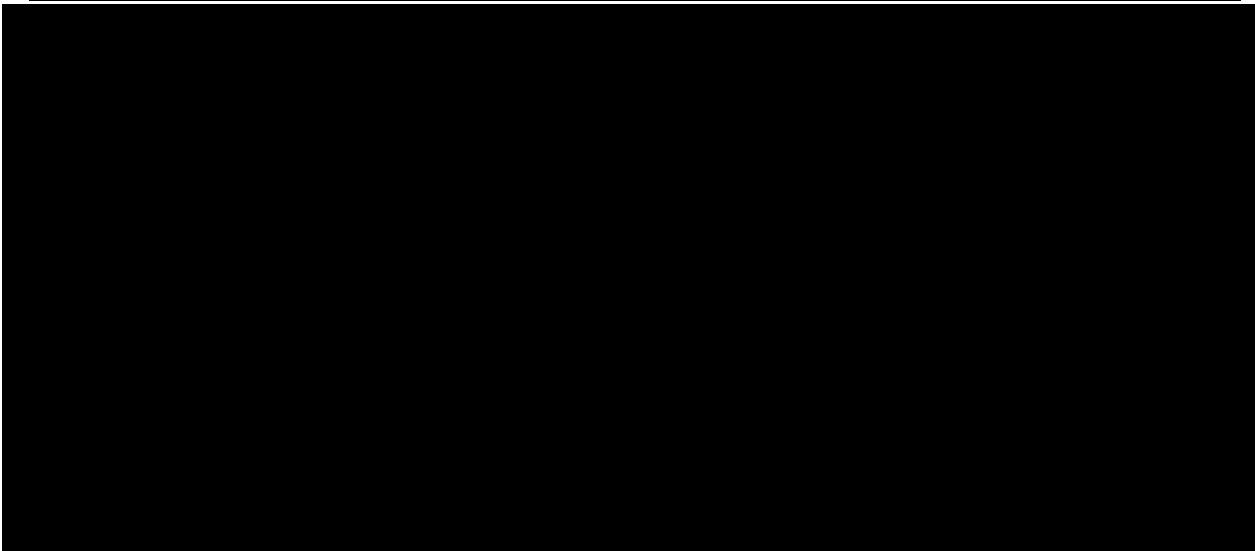
Mając na uwadze:

- refundację pegcetakoplanu wśród pacjentów w bardzo zbliżonym stanie klinicznym jak stan kliniczny umożliwiający stosowanie wnioskowanej technologii w programie B.96 (tj. obecna w praktyce klinicznej identyfikacja pacjentów mogących korzystać z wnioskowanej technologii w chwili obecnej);
- niewielką liczebność pacjentów z PNH oraz leczenie ich w ramach programu w stosunkowo niewielkiej liczbie ośrodków medycznych,

można się spodziewać, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii będzie związane z szybkim osiągnięciem stabilnego poziomu jej wykorzystania wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Aspekt ten dotyczył będzie zarówno stabilizacji liczby pacjentów rozpoczynających leczenie wnioskowaną technologią jak i pacjentów leczonych z jej wykorzystaniem w programie (tj. liczby wszystkich leczonych pacjentów, niezależnie od momentu rozpoczęcia leczenia).

Przeprowadzona w ramach niniejszej analizy ocena całkowitej liczebności pacjentów leczonych wnioskowaną technologią w nowym scenariuszu wykazała, że brak istotnych zmian w liczbie pacjentów leczonych w danym cyklu 4-tygodniowym (zmiana poniżej 5% względem poprzedniego okresu) osiągnąony jest już w 2. roku refundacji wnioskowanej technologii (rysunki poniżej).



Pomimo wczesnego osiągnięcia nieistotnie różnej liczby pacjentów leczonych wnioskowaną technologią w programie lekowym obserwowany jest dalszy wzrost tej liczebności pacjentów.

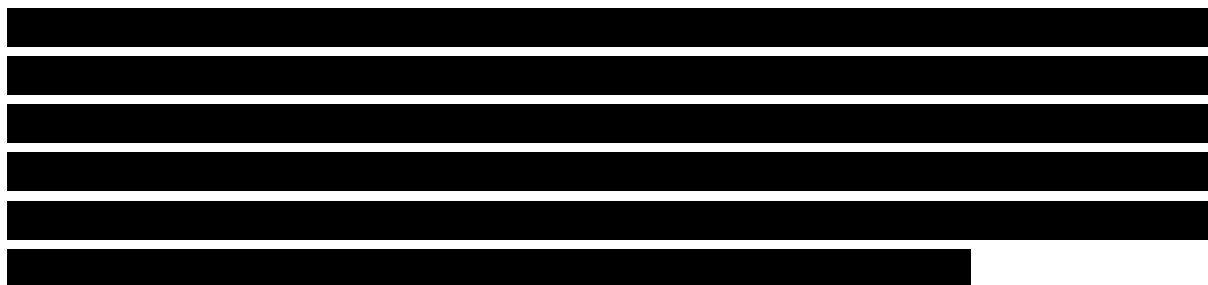
Mając na uwadze, iż stosowanie wnioskowanej technologii (oraz pegcetakoplanu) jest przewlekłe i może trwać nawet kilkanaście lat od rozpoczęcia jej stosowania (niezdyskontowana średnia długość leczenia wg wyników modelowania wyniosła 22,5 roku [88]) w analizie wzięto pod uwagę również zależne od czasu trwania potencjalne różnice w kosztach stosowania wnioskowanej technologii oraz głównego komparatora, który w praktyce klinicznej będzie zastępowany przez wnioskowaną technologię w przypadku refundacji (pegcetakoplan).

W ramach analizy ekonomicznej [88] zaobserwowano, że pomiędzy porównywanymi interwencjami istnieją różnice w liczbie stosowanych leków oraz częstotliwości ich podawania w zależności od czasu

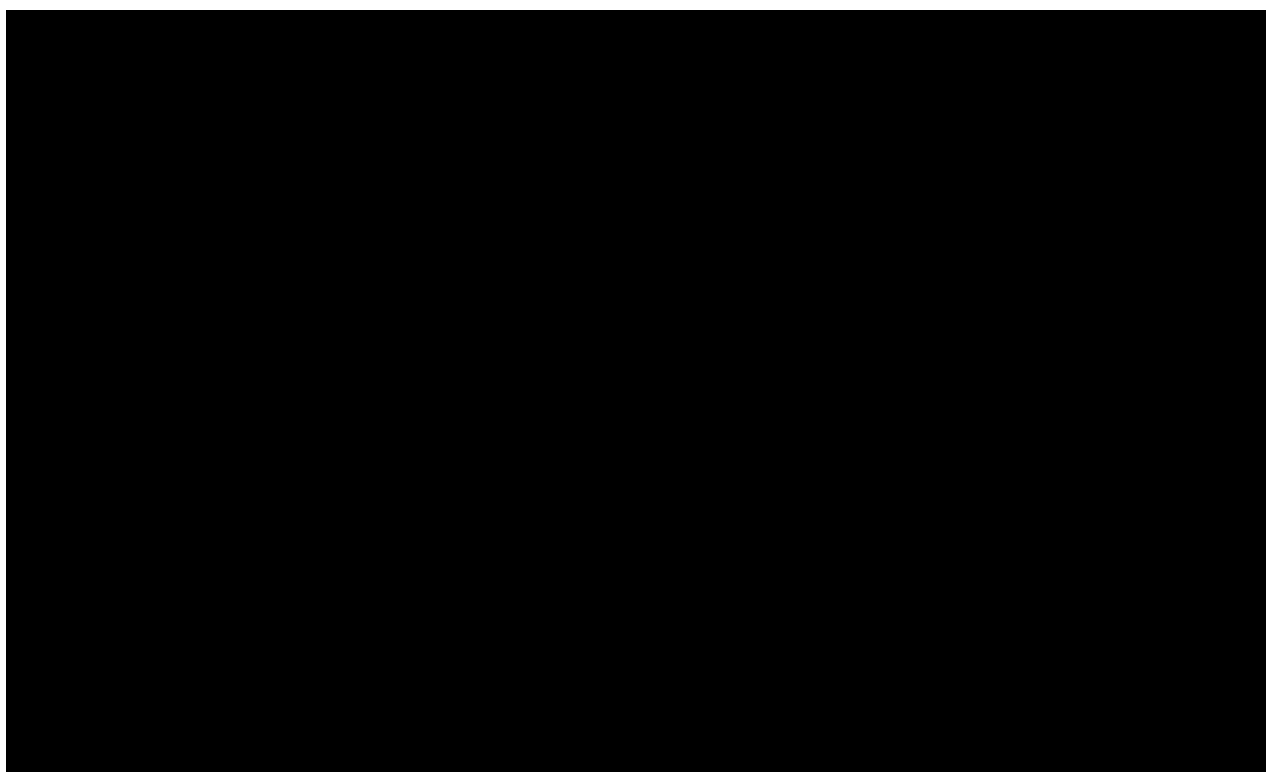
Voydeya® (danikopan) jako lek dodatkowy do stosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



jaki upłynął od rozpoczęcia leczenia. [REDACTED]



Jest to widoczne m.in. w przypadku oceny niezdyktowanego kosztu inkrementalnego wnioskowanej technologii oraz opcjonalnej technologii refundowanej będącej głównym komparatorem (tj. pegcetakoplanu; rysunek poniżej).



Informacje przedstawione na rysunku powyżej świadczą, że stosowanie wnioskowanej technologii może być nieznacznie droższe, ale wyłącznie w 3. cyklu leczenia. Po 3. cyklu oszczędności związane ze stosowaniem danikopanu w miejsce pegcetakoplanu rosną.

Tym samym adekwatny horyzont czasowy dla rozważanego problemu decyzyjnego musi więc obejmować okres dłuższy niż dwa lata w celu uchwycenia realnej skali oszczędności związanych ze stosowaniem wnioskowanej technologii.

Mając powyższe na uwadze, w niniejszej analizie uwzględniono trzyletni horyzont czasowy. Horyzont ten zapewnia uchwycenie wszystkich aspektów związanych z równowagą na analizowanym rynku

sprzedaży leków stosowanych w PNH – pozwala osiągnąć stabilizację pod względem liczby pacjentów rozpoczynających leczenie z wykorzystaniem wnioskowanej technologii, liczby pacjentów leczonych wnioskowaną technologią, jak i pozwala lepiej uchwycić zmiany wydatków z budżetu płatnika publicznego, przy jednoczesnym braku konieczności długoterminowej prognozy liczby pacjentów w programie, która wymagałaby przyjęcie poważnych założeń.

Zasadność przyjęcia okresu nie krótszego od 2 lat potwierdzają informacje w art. 11. ust. 3 pkt. 3 Ustawy o refundacji [30] świadczące, iż pozytywne rozpatrzenie wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny danikopanu stosowanego w analizowanym wskazaniu, będzie obowiązywać przez okres 2 lat po wydaniu decyzji refundacyjnej Ministra Zdrowia.

Na podstawie przedstawionych powyżej aspektów, w ramach analizy wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Voydeya® w analizowanym wskazaniu przeprowadzono symulację wysokości nakładów finansowych z jednorocznego budżetu płatnika publicznego. Przeprowadzono ocenę konsekwencji finansowych dla kolejnych lat obserwacji w odniesieniu do porównywanych ze sobą możliwych scenariuszy („nowy scenariusz” vs „scenariusz istniejący”) w okresie 3 pierwszych lat obowiązywania pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia, przy corocznej ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego.

2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii („*status quo*”, „scenariusz istniejący”; brak finansowania leku Voydeya® w ramach programu lekowego) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych w ramach programu lekowego („nowy scenariusz”).

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w ujęciu wszystkich pacjentów, którzy w wyniku inicjalizacji proponowanego programu lekowego będą korzystać z wnioskowanej technologii w danym roku w Polsce (por. rozdział 2.5.1.). Uwzględniono wszystkie różniące koszty bezpośrednio medyczne w okresie podawania porównywanych technologii oraz po jego zakończeniu (od włączenia do obserwacji do końca horyzontu czasowego BIA). Pominięto tym samym pacjentów, którzy nawet pomimo spełnienia kryteriów włączenia do programu nie będą do niego kwalifikowani, jak i pacjentów, którzy w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii nie będą zmieniać sposobu leczenia – wydatki z budżetu płatnika publicznego na opiekę medyczną tych grup pacjentów będą takie same zarówno w scenariuszu istniejącym jak i nowym scenariuszu.

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 wpływu na system ochrony zdrowia.



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.

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.

Obecnie istnieją ograniczone możliwości skutecznego leczenia zarówno hemolizy wewnątrznaczyniowej, jak i 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 $> 5 \times$ 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 w skojarzeniu danikopanu z inhibitorem C5 układu dopełniacza.

W ramach niniejszej analizy uwzględniono obydwa schematy leczenia pacjentów z analizowanej populacji: pegcetakoplan oraz kontynuację leczenia samym inhibitorem C5. 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 niniejszej analizy wpływu na budżet (por. rozdział 2.5.2.) 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 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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].

Zgodnie z założeniami Analizy ekonomicznej [88] w opracowaniu uwzględniono możliwość wystąpienia różnicy między stosowaniem wnioskowanej technologii a kontynuacją stosowania inhibitora C5 w zakresie efektów zdrowotnych i/lub ryzyka zdarzeń niepożądanych. W opracowaniu uwzględniono konsekwencje kosztowe efektywności porównywanych interwencji. Uwzględniono wyniki modeli Analizy ekonomicznej [88] pod postacią kosztu lub zużycia zasobu medycznego, będącego konsekwencją różnicy w skuteczności porównywanych interwencji.

W ramach niniejszej analizy wpływu na system ochrony zdrowia przedstawiono:

- liczebność populacji, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 rozporządzenia [3] (por. rozdział 2.5.);
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, zgodnie z §6 ust. 4 rozporządzenia [3] (prognoza opisana jako „scenariusz istniejący”, „*status quo*”);
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, zgodnie z §6 ust. 5 rozporządzenia [3] (prognoza opisana jako „nowy scenariusz”);
- oszacowanie różnicy między ww. prognozami, zgodnie z §6 ust. 6 rozporządzenia [3];
- zgodnie z §6 ust. 7 rozporządzenia [3], przedstawiono również prognozy i różnice w ich wartościach dla dwóch skrajnych scenariuszy wielkości populacji docelowej (warianty opisane jako minimalny i maksymalny).

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 wpływu na system ochrony zdrowia.



W ramach niniejszej analizy podjęto również próbę oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków, stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje, zgodnie z §6 ust. 3 rozporządzenia [3].

2.5. CHARAKTERYSTYKA I LICZEBNOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI

2.5.1. CHARAKTERYSTYKA ANALIZOWANEJ POPULACJI

Zarejestrowane wskazanie do stosowania produktu leczniczego Voydeya® obejmuje stosowanie jako lek dodatkowy z rawulizumabem lub ekulizumabem 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, zgodnie z aktualnymi zapisami programu B.96. [47].

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 pierwszej kolejności oceniono rozpowszechnienie stanu klinicznego wskazanego we wniosku każdego roku (liczbę pacjentów mogących rozpocząć leczenie z wykorzystaniem wnioskowanej technologii każdego roku) i następnie określono wydatki z budżetu płatnika publicznego przy uwzględnieniu danych wejściowych i wyników modeli Analizy ekonomicznej [88].

Wykorzystano wyniki modeli Analizy ekonomicznej [88] pod postacią zużycia zasobów lub kosztu przypadającego na pacjenta, rozpoczynającego leczenie z wykorzystaniem porównywanych interwencji.

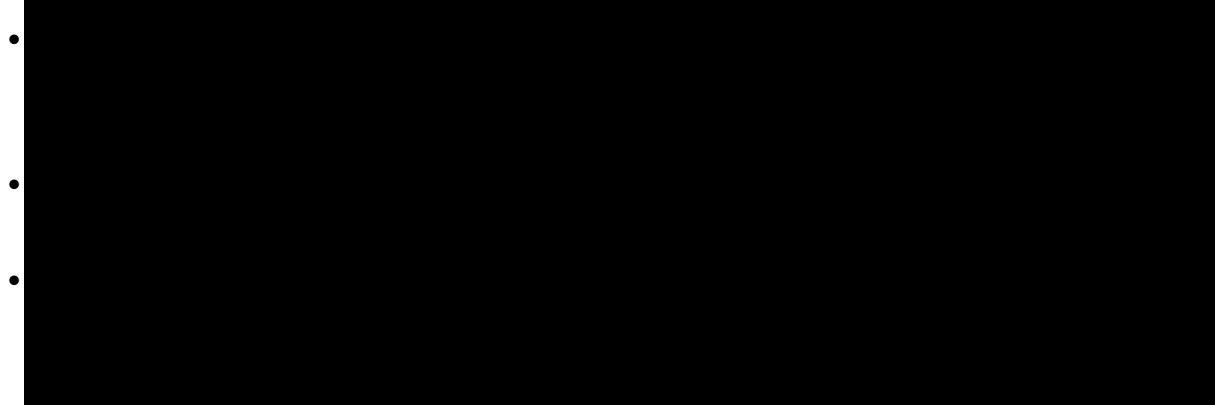
2.5.2. LICZEBNOŚĆ POPULACJI

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy warianty oceny liczebności populacji docelowej: wariant najbardziej prawdopodobny, wariant minimalny i wariant maksymalny.

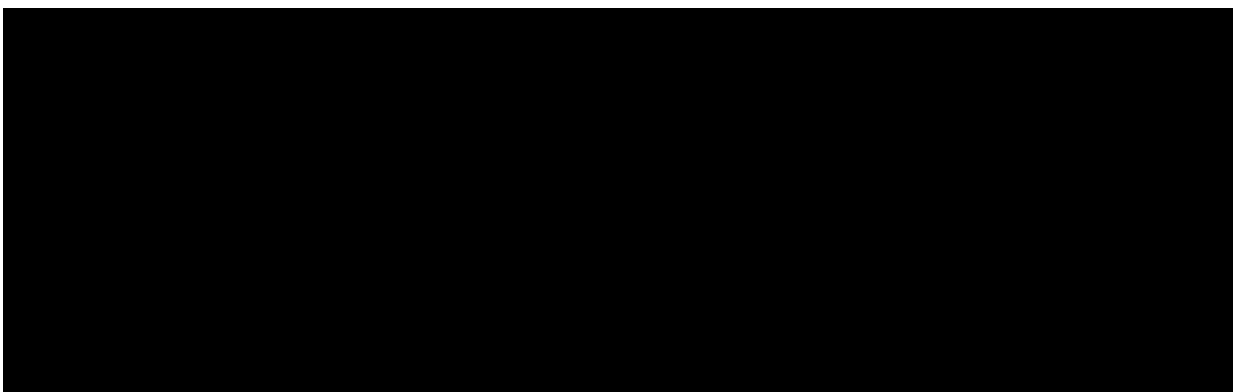
Przy ocenie skrajnych wariantów uwzględniono zakres niepewności parametrów wpływających na liczebność populacji docelowej zarówno w ramach scenariusza istniejącego, jak i scenariusza nowego.

Przeprowadzono ocenę liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy uwzględnieniu:

- liczby pacjentów włączanych do programu B.96. (rozpoczynających leczenie ekulizumabem) w latach 2018 – 2021 [53];
- liczby pacjentów leczonych ekulizumabem w latach 2018 – 2021 (pacjenci rozpoczynający leczenie w danym roku i kontynuujący leczenie rozpoczęte w latach poprzednich) [53];
- liczby pacjentów leczonych poszczególnymi lekami w programie B.96. w 2023 roku [72];
- liczby pacjentów z niedokrwistością (pierwszorazowi lub łącznie) wśród pacjentów leczonych w programie B.96. w latach 2018 – 2022 [53] pozwalającej określić średnie prawdopodobieństwo wystąpienia niedokrwistości rok do roku oraz prawdopodobieństwo wykluczenia z grona chorych z niedokrwistością w kolejnych latach;



- określonej na podstawie dostępnych danych NFZ [52], [53], [72] oraz założeń Wnioskodawcy liczbie nowych pacjentów włączanych co roku do programu lekowego B.96.;



- odsetka wykorzystania rawulizumabu wśród pacjentów rozpoczynających leczenie w programie B.96. na podstawie założeń i wyników zaakceptowanych przez AOTMiT analiz dla rawulizumabu oraz założeń Wnioskodawcy [52];
- stopnia wykorzystania pegcetakoplanu wśród pacjentów z analizowanej populacji na podstawie założeń i wyników zaakceptowanych przez AOTMiT analiz dla pegcetakoplanu [53] (75%, od 50% do 100% w 2024 roku oraz 100%, od 75% do 100% wśród nowo zdiagnozowanych pacjentów w kolejnych latach);
- prawdopodobieństwa zastosowania danikopanu w przypadku jego refundacji, które określono na podstawie założeń Wnioskodawcy oraz wybranych założeń:
 - analizy dla rawulizumabu [52] (dane dotyczące rawulizumabu przejmującego rynek ekulizumabu przypisano przejściu przez danikopan pacjentów, którzy rozpoczynaliby stosowanie pegcetakoplanu w scenariuszu istniejącym - analogiczne do założeń analiz [52] zastosowanie kolejnego leku dostępnego dla pacjenta w danym wskazaniu);
 - analizy dla pegcetakoplanu [53] (dane dotyczące pegcetakoplanu przejmującego kontynuację inhibitora C5 przypisano pacjentom, którzy z jakichś przyczyn nie rozpoczynaliby stosowania pegcetakoplanu w scenariuszu istniejącym, tj. przejściu przez danikopan pacjentów kontynuujących stosowanie inhibitora C5).

Przeprowadzono modelowanie populacyjne pozwalające określić liczebność populacji pacjentów leczonych w programie w kolejnych latach z podziałem na stosowane leki oraz obecność niedokrwistości kwalifikującej pacjenta do wnioskowanej technologii.

W pierwszej kolejności ustalono liczbę pacjentów spełniających kryteria włączenia do leczenia z wykorzystaniem wnioskowanej technologii każdego roku. Uwzględniono w tym celu dane NFZ [53] z lat 2018 – 2020 wskazujące na liczbę pacjentów, u których w danym roku niedokrwistość występuje po raz pierwszy w trakcie leczenia inhibitorem C5 oraz liczbę całkowitą takich pacjentów w roku niezależnie od momentu wystąpienia niedokrwistości. Na podstawie tych danych prognozowano prawdopodobieństwo wystąpienia niedokrwistości w kolejnych latach analizy, w gronie powiększającej się populacji pacjentów leczonych w programie B.96. W scenariuszu istniejącym uwzględniono zastosowanie pegcetakoplanu u

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 wpływu na system ochrony zdrowia.



większości tych pacjentów, zgodnie z założeniami zaakceptowanych przez AOTMiT analiz dla pegcetakoplanu [53].

W opracowaniu uwzględniono również prognozowany wzrost wykorzystania rawulizumabu w kolejnych latach od objęcia refundacją (rawulizumab objęty refundacją od 1 września 2023 roku [37]). Wykorzystano w tym celu założenia zaakceptowanych przez AOTMiT analiz dla rawulizumabu [52] oraz niepublikowane informacje dotyczące unikatowej liczby pacjentów stosujących obecną terapię w programie B.96. [REDACTED]

[REDACTED] Dane te wykorzystano do kalibracji parametrów obrazujących konwersję z ekulizumabu na rawulizumabu w trakcie całego 2024 roku.

2.5.2.1. LICZEBNOŚĆ POPULACJI PACJENTÓW, U KTÓRYCH WNIOSKOWANA TECHNOLOGIA MOŻE BYĆ STOSOWANA LUB JEST AKTUALNIE STOSOWANA (§ 6 UST. 1 PKT. 1 ROZPORZĄDZENIA [3])

W ramach niniejszej analizy uwzględniono dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna w trakcie leczenia inhibitorem C5, czyli pacjentów w stanie klinicznym zgodnym z wnioskowanym wskazaniem oraz zarejestrowanym wskazaniem do stosowania leku Voydeya® [57].

2.5.2.1.1. POPULACJA OBEJMUJĄCA WSZYSTKICH PACJENTÓW, U KTÓRYCH WNIOSKOWANA TECHNOLOGIA MOŻE BYĆ ZASTOSOWANA (§ 6 UST. 1 PKT. 1 LIT. A ROZPORZĄDZENIA [3])

Przy ocenie liczebności populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których wystąpiła niedokrwistość w pierwszej kolejności przeprowadzono ocenę liczby wszystkich pacjentów z PNH leczonych w programie B.96. Punktem wyjścia były dane NFZ obrazujące roczną liczebność pacjentów leczonych w programie B.96. w latach 2018 – 2023 [48], [52], [53], [72].

Dostępne dane NFZ obejmowały liczebność całkowitą pacjentów (łącznie: nowi pacjenci w danym roku oraz pacjenci kontynuujący leczenie rozpoczęte w poprzednich latach) w programie B.96. w latach 2018 – 2023, ale również liczbę pacjentów pierwszorazowych w programie B.96. w danym roku, w latach 2018 – 2021.

* Dane po wykluczeniu pacjentów kwalifikujących się do kilku kategorii jednocześnie (np. pacjent leczonych ekulizumabem i pegcetakoplanem zakwalifikowany do grupy pegcetakoplanu; pacjent zmieniający leczenie z ekulizumabu do rawulizumabu zakwalifikowany tylko do grupy docelowego leczenia – rawulizumabu).

Tabela 3. Dostępne dane NFZ za pełne lata realizacji programu B.96. [48], [52], [53], [72].

Rok	Liczebność całkowita				Pierwszorazowi na leczeniu		
	Ekulizumab	Rawu lizumab	Peg cetakoplan	Łącznie	Ekulizumab	Rawu lizumab	Peg cetakoplan
2018							
2019							
2020							
2021							
2022							
2023							

Na podstawie danych NFZ z lat 2018 – 2021 [53] (liczebność całkowita populacji oraz liczba pacjentów pierwszorazowych) ustalono, że ryzyko dyskontynuacji rok-do-roku leczenia w programie B.96. wynosi średnio [redacted] (szczegóły w arkuszu „populacja_PL” modelu).

Ww. wartość przypisano wszystkim pacjentom i każdej opcji leczenia począwszy od 2022 roku. Wykorzystana wartość zbliżona była do wyników modelowania przeprowadzonego na etapie Analizy ekonomicznej [88], które wskazywało na średnie roczne ryzyko dyskontynuacji leczenia danikoplanem na poziomie około [redacted] w trakcie pierwszych 3 lat stosowania tego leku (szczegóły w arkuszu „BIA_model” modelu).

Dysponując ww. informacjami oceniono liczbę pacjentów włączanych do programu w latach 2022 – 2023, mając na uwadze, iż w 2023 roku objęte refundacją zostały dwa nowe leki w programie. W obliczeniach uwzględniono następujące aspekty:

- niektórzy pacjenci stosujący rawulizumab lub pegcetakoplan w 2023 roku mogli kontynuować leczenie rozpoczęte poza programem (obydwa leki refundowane od 1 września 2023 roku);
- w 2023 roku liczba pacjentów stosujących ekulizumab zawiera również część grupy pacjentów leczonych rawulizumabem (konwersja z ekulizumabu na rawulizumab w programie) i pegcetakoplan (pierwsze 4 tygodnie leczenia pegcetakoplanem uwzględniają również podawanie ekulizumabu).

Na podstawie informacji uzyskanych od Wnioskodawcy ustalono, że [redacted] [redacted] stanowili pacjenci stosujący ten lek w ramach innych narzędzi finansowania.

Dodatkowo przyjęto, że [redacted] stanowili nowi pacjenci rozpoczynający leczenie rawulizumabem w programie, a [redacted] – pacjenci przechodzący z leczenia ekulizumabem na rawulizumab.

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 wpływu na system ochrony zdrowia.



W przypadku pegcetakoplanu założono, że [REDACTED] (od 0% do 100% w analizie wrażliwości) leczonych tym lekiem w 2023 roku stanowili pacjenci stosujący ten lek w ramach innych narzędzi finansowania.

Dysponując ww. informacjami określono całkowitą liczebność populacji pacjentów stosujących poszczególne opcje terapeutyczne (tj. monoterapia ekulizumabem, monoterapia rawulizumabem, pegcetakoplan z lub bez okresu ekulizumabu w danym roku) w programie w latach 2018 – 2023.

Dane te stanowiły punkt wyjścia do oceny liczby pacjentów rozpoczynających leczenie w latach 2022 – 2023.

Przeprowadzone obliczenia dotyczące liczby pacjentów pierwszorazowych w programie przedstawiono poniżej.

Tabela 4. Liczba pacjentów pierwszorazowych w programie B.96. i rozpoczynających leczenie inhibitorem C5 w latach 2018 – 2023 (pominięto pacjentów kontynuujących leczenie rozpoczęte w ramach innych narzędzi finansowania). Wartości zaokrąglone do liczb całkowitych.

	ekulizumab	rawulizumab	łącznie	Źródło
2018	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2019	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2020	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2021	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2022	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2023	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* w nawiasie wyniki skrajnych scenariuszy na które wpływ ma ryzyko dyskontynuacji leczenia w programie rok-do-roku (średnio 5,3%, od 4,4% do 6,7% - na podstawie danych NFZ z lat 2018 – 2021 [53])

Mając na uwadze, iż w latach 2018 – 2020 program B.96. dopiero się kształtował, a w 2021 roku wystąpiła czasowa przerwa w refundacji ekulizumabu [53], w ramach niniejszej analizy do prognozy liczby pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku w programie uwzględniono dane z lat 2022 – 2023.

Z uwagi na wzrost częstości diagnostyki PNH w Polsce oraz rozszerzenie grona leków w programie B.96. przyjęto, że w kolejnych latach liczba pacjentów będzie wyższa niż określona na podstawie danych z lat 2022 – 2023. Stopniowy wzrost liczby pacjentów włączanych do programu po rozszerzeniu grona leków w nim dostępnych już był obserwowany w roku 2023 roku. W wariancie prawdopodobnym uwzględniono dalszy wzrost liczby pacjentów rozpoczynających leczenie I linii w programie w kolejnych latach na podstawie danych z lat 2022 – 2023: zgodnie z danymi Wnioskodawcy dotyczącymi liczby pacjentów rozpoczynających leczenie w 2024 roku uwzględniono [REDACTED] w 2024 oraz [REDACTED]

W wariacie minimalnym uwzględniono liczbę pacjentów jak w 2023 roku ([REDACTED]) a w wariacie maksymalnym dwukrotnie wyższą liczbę niż dane z roku 2023 (około [REDACTED] przy uwzględnieniu wszystkich założeń wariantu maksymalnego).

Na podstawie założeń analizy dla rawulizumabu [52] uwzględniono, że [REDACTED] w wariantach skrajnych) pacjentów rozpoczynających leczenie I linii inhibitorem C5 w programie będzie stosować rawulizumab.

Dodatkowo przyjęto, że część pacjentów kontynuujących leczenie ekulizumabem przekwalifikuje się na stosowanie rawulizumabu. W analizie [52] przyjęto, że w pierwszym roku refundacji odsetek wykorzystania rawulizumabu wśród tych pacjentów będzie wynosił [REDACTED] w wariantach skrajnych) a w 2. roku osiągnie [REDACTED]. Niemniej jednak, aktualne dane dotyczące liczby pacjentów wskazują na wyższe prawdopodobieństwo konwersji.

Prawdopodobieństwo konwersji ekulizumabu na rawulizumab przyjęto w 2024 roku w ramach niniejszej analizy jak dla roku pierwszego refundacji przyjętego w ramach analizy dla rawulizumabu [52] [REDACTED] [REDACTED] skorygowanego o dane z sierpnia 2024 roku ([REDACTED]). W kolejnych latach uwzględniono stałe roczne prawdopodobieństwo konwersji pozwalające osiągnąć udział rawulizumabu w rynku na zakładanym poziomie [REDACTED]). W ramach obliczeń (por. arkusz „populacja_PL” modelu) ustalono prawdopodobieństwo roczne konwersji od 2025 roku na poziomie [REDACTED] (z zakresem [REDACTED] w wariantach skrajnych).

Przedstawione powyżej informacje (tj. liczba pacjentów włączanych do programu B.96. co roku, ryzyko dyskontynuacji leczenia rok-do-roku oraz odsetki wykorzystania poszczególnych inhibitorów C5) pozwoliły prognozować całkowitą liczbę pacjentów leczonych w programie B.96. w kolejnych latach jego realizacji. Wykorzystano proste przekształcenia, w których liczba całkowita leczonych pacjentów w danym roku to suma liczby pacjentów rozpoczynających leczenie daną substancją czynną w danym roku oraz liczby pacjentów kontynuujących leczenie z poprzedniego roku (różnica między liczbą całkowitą z poprzedniego roku a liczbą dyskontynuacji).

Prognozowanie przedstawione powyżej nie uwzględniało wykorzystania pegcetakoplenu w programie. Mając na uwadze, iż stosowanie pegcetakoplenu dostępne jest w Polsce od września 2023 roku i jego wykorzystanie nie osiągnęło odpowiedniego pułapu w chwili obecnej, ale oczekiwane jest, że zdecydowana większość pacjentów z niedokrwistością w trakcie leczenia inhibitorem C5 będzie stosować ten lek w momencie podjęcia decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii, w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono również prognozę wykorzystania tego leku w scenariuszu istniejącym.

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 wpływu na system ochrony zdrowia.



W ramach obliczeń uwzględniono wskazywany przez AOTMiT [53] aspekt, iż docelowy odsetek pacjentów z anemią wśród pacjentów leczonych w programie B.96. będzie niższy od uwzględnionego w analizie dla pegcetakoplanu odsetka wystąpienia niedokrwistości u pacjenta w zakresie [redacted] (prawdopodobnie udział takich pacjentów będzie mieścił się w zakresie od dziecięciu do dwudziestu kilku procent [40]).

Do oceny liczby pacjentów kwalifikujących się do rozpoczęcia leczenia pegcetakoplanem uwzględniono dane NFZ [53] z lat 2018 – 2020 wskazujące na liczbę pacjentów, u których w danym roku niedokrwistość występuje po raz pierwszy w trakcie leczenia inhibitorem C5 oraz liczbę całkowitą takich pacjentów w roku, niezależnie od momentu wystąpienia niedokrwistości (tabela poniżej).

Tabela 5. Liczba pacjentów z niedokrwistością wg danych NFZ

	Leczeni ekulizumabem	Wszyscy z niedokrwistością	Niedokrwistość pierwszy raz w danym roku (brak rok wcześniej)	Niedokrwistość, rozpoznana w poprzednich latach
2018				
2019				
2020				
2021				
I poł. 2022				

Przedstawione powyżej dane NFZ świadczą, że u części pacjentów niedokrwistość jest jedynie stanem tymczasowym, a nie utrzymującym się. Wynikać to może z innych przyczyn niedokrwistości niż hemolityczna (np. w trakcie infekcji, ciąży, czy z powodu innych czynników, które mogą wywołać anemię), ale również wynikać może z przeprowadzenia skutecznego leczenia (np. modyfikacja dawki inhibitora C5) aczkolwiek możliwe jest, że poprawa ta będzie tylko krótkotrwała i u pacjenta w kolejnych latach może ponownie pojawić się niedokrwistość.

Ponieważ zarówno stosowanie pegcetakoplanu jak i danikopanu wymaga obecności niedokrwistości w momencie rozpoczęcia leczenia, w analizie przyjęto możliwość stosowania tych leków wyłącznie wśród pacjentów, u których w danym roku występuje niedokrwistość.

W tym celu oceniono prawdopodobieństwa pierwszorazowego wystąpienia niedokrwistości (wg definicji stosowanej przez AOTMiT [53] tj. niedokrwistości ze stężeniem hemoglobiny poniżej 10 g/dl pod warunkiem wykluczenia innych przyczyn, takich jak: niedobór żelaza, krwawienia, hemoliza, zakażenia, ciężka nadczynność przytarczyc, zatrucie glinem i inne) rok-do-roku oraz prawdopodobieństwo braku rozpoznania niedokrwistości w kolejnym roku od jego wystąpienia. Określone dane przedstawiono poniżej (szczegóły w arkuszu „populacja_PL-model” modelu).

Tabela 6. Prawdopodobieństwo wystąpienia i „utruty” rozpoznania niedokrwistości wśród pacjentów leczonych w programie, rok-do-roku.

	Rozpoznanie	Brak rozpoznania w kolejnych latach po rozpoznaniu
2018		
2019		
2020		
2021		
I połowa 2022		
Średnia 2020 - 2021		

* skonwertowano na roczne prawdopodobieństwo

Mając na uwadze, iż dane z 2022 roku dotyczą tylko pierwszej połowy roku, a także możliwość kumulacji rozpoznań niedokrwistości w 2019 roku, kiedy program lekowy dla ekulizumabu dopiero się rozwijał, przy ocenie liczby pacjentów z niedokrwistością po 2021 roku uwzględniono dane z lata 2020 – 2021: średnią w wariancie prawdopodobnym; minimalną lub maksymalną w wariantach skrajnych.

Na podstawie tych danych prognozowano liczbę pacjentów z niedokrwistością w kolejnych latach analizy, w gronie powiększającej się populacji pacjentów leczonych inhibitorami C5 w programie B.96. W scenariuszu istniejącym uwzględniono zastosowanie pegcetakoplanu u większości tych pacjentów, zgodnie z założeniami przyjętymi w zaakceptowanych przez AOTMiT analizach dla pegcetakoplanu [53]. Przyjęto, że od 2024 roku, czyli drugiego roku refundacji pegcetakoplanu zastosowanie tej substancji czynnej dotyczyć będzie [redacted] [53] wśród wszystkich pacjentów z nowo zdiagnozowaną niedokrwistością w trakcie leczenia inhibitorem C5 (szczegóły obliczeń w arkuszu „populacja_PL-model”).

W ramach przeprowadzonego modelowania populacyjnego ustalono, że odsetek łącznie pacjentów, u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna w trakcie leczenia inhibitorem C5 i pacjentów leczonych pegcetakoplanem w programie (tj. pacjentów kontynuujących leczenie rozpoczęte w wyniku wystąpienia niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5) wśród wszystkich pacjentów objętych programem B.96. będzie wynosił:

- [redacted] .;
- [redacted] . oraz
- [redacted] .

Chorobowość stanu klinicznego wskazanego we wniosku o objęcie refundacją danikoplanu (liczba żyjących pacjentów, u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna w trakcie leczenia inhibitorem C5 i pacjentów leczonych pegcetakoplanem w programie, tj. pacjentów kontynuujących

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 wpływu na system ochrony zdrowia.



leczenie rozpoczęte w wyniku wystąpienia niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5) wyniosła około (scenariusz istniejący):

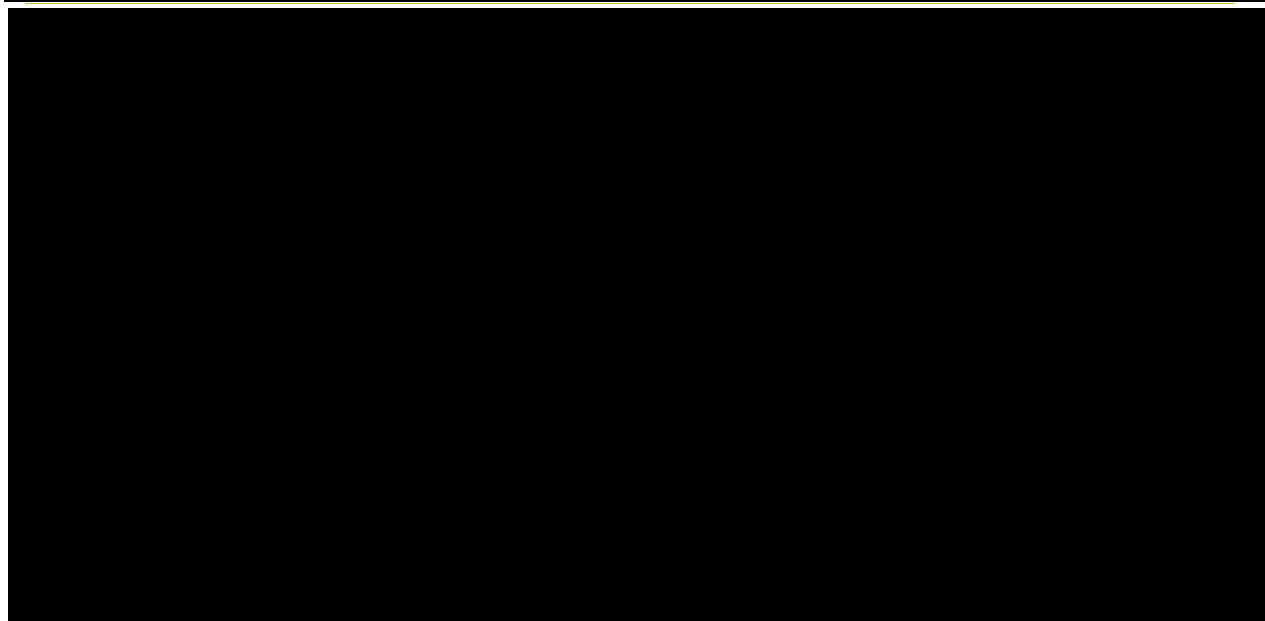
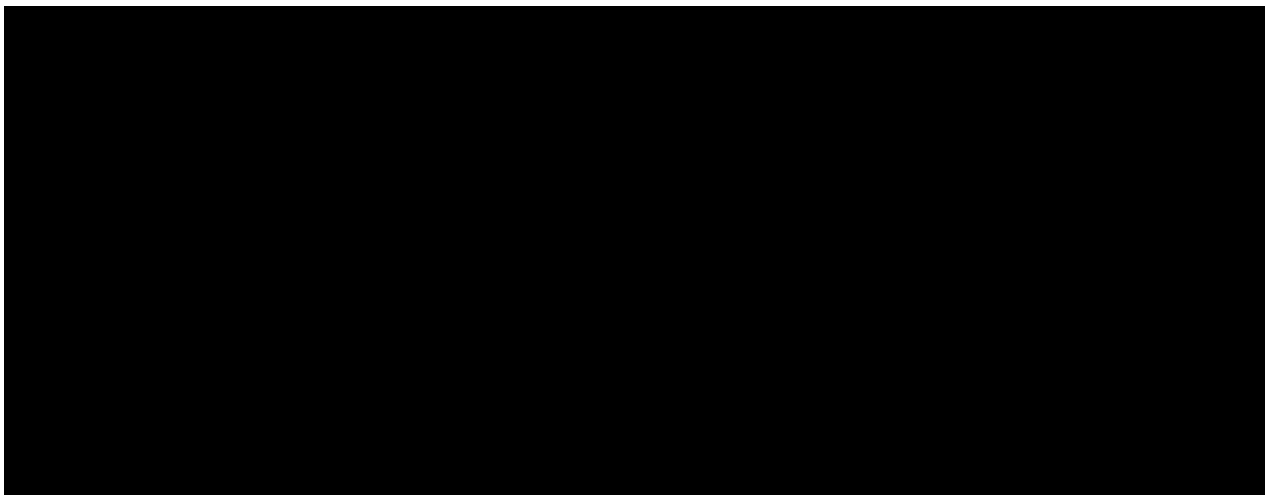
- [redacted].;
- [redacted]. oraz
- [redacted].

Liczebność z podziałem na zastosowane opcje leczenia przedstawiono poniżej.

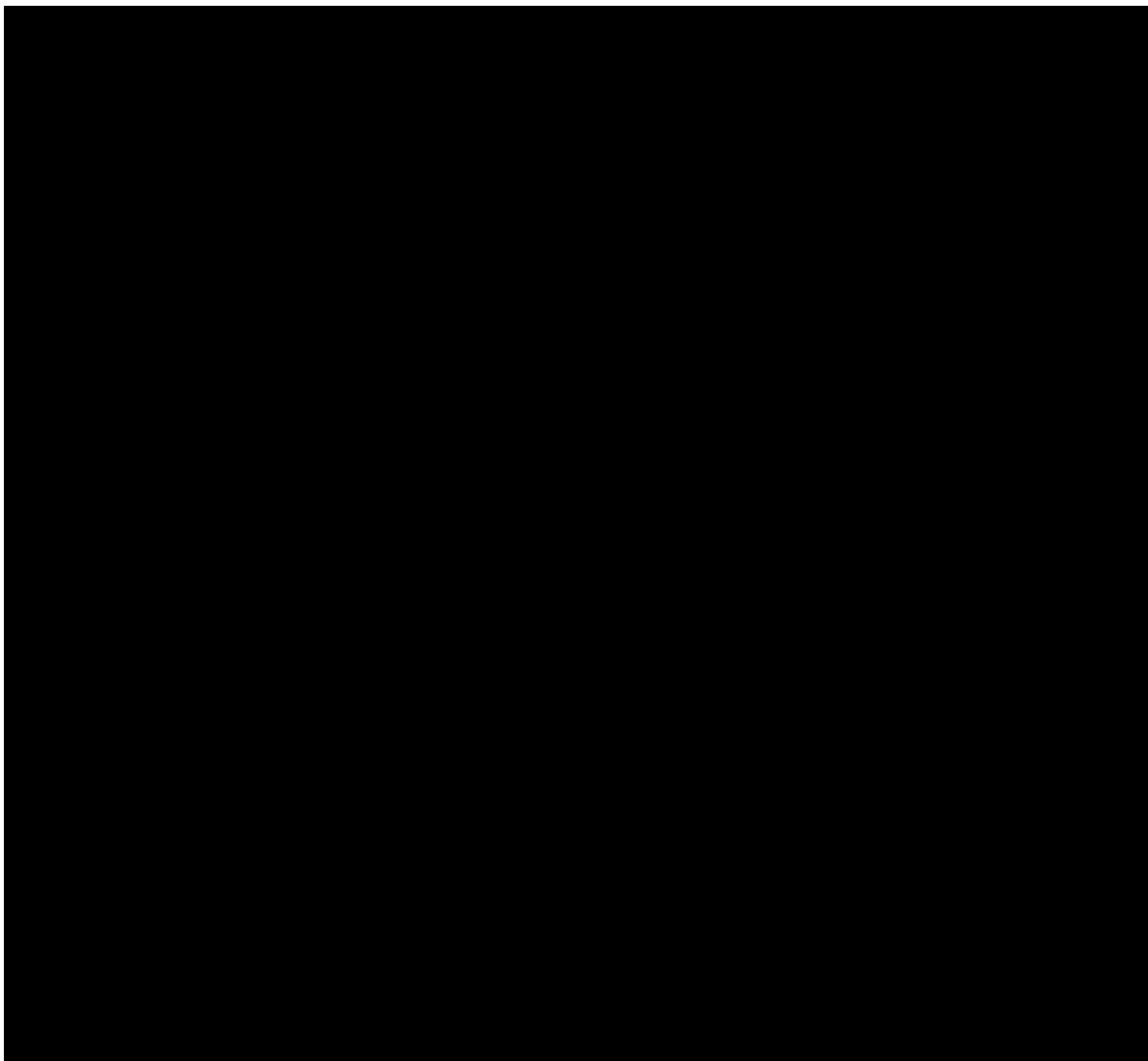
Tabela 7. Liczebność całkowita populacji docelowej w ramach programu lekowego B.96. w scenariuszu istniejącym.

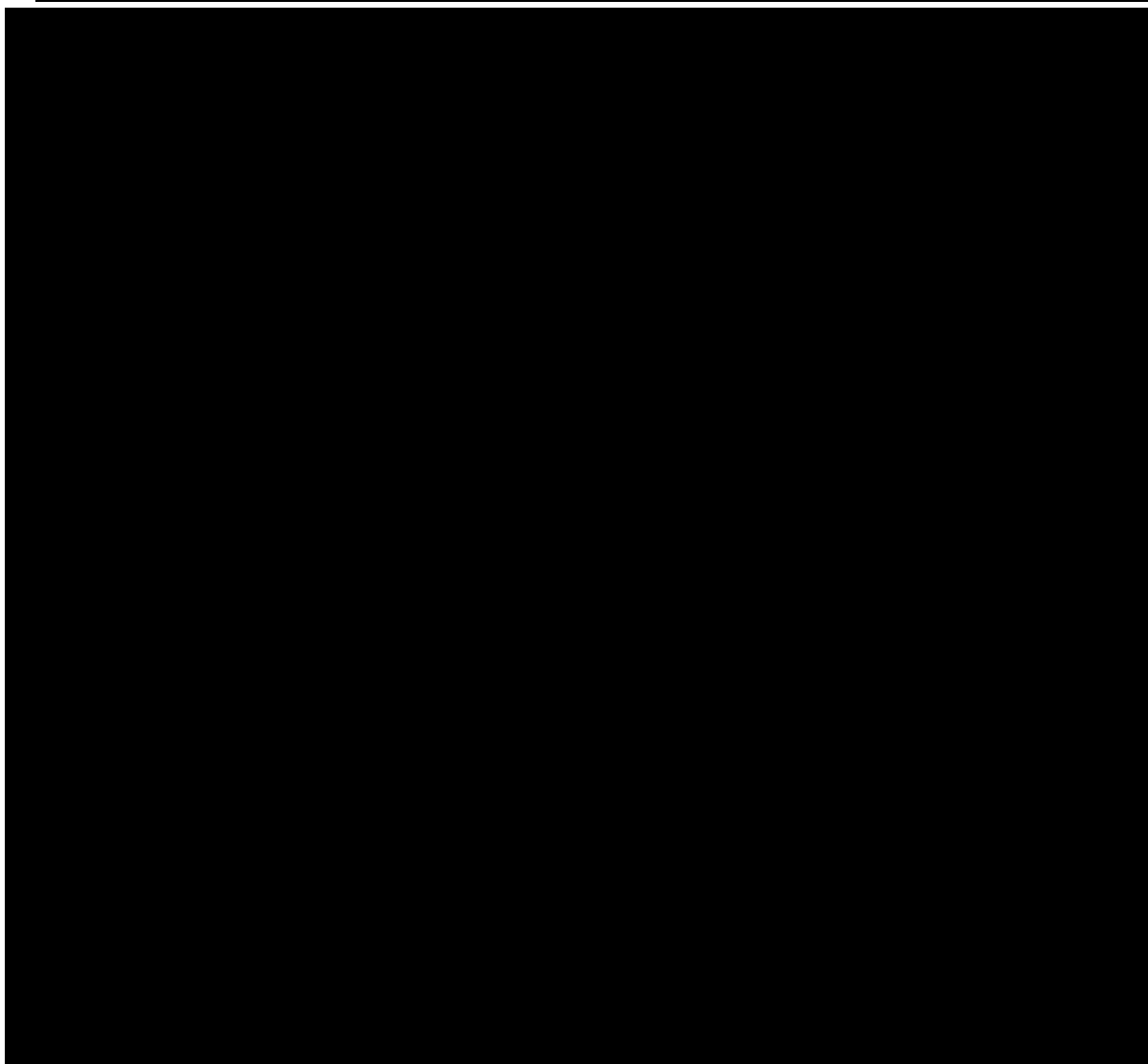
	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Pegcetakoplan	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Kontynuacja inhibitorem C5	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Liczba wszystkich pacjentów leczonych poszczególnymi opcjami terapeutycznymi (monoterapia ekulizumabem, monoterapia rawulizumabem, pegcetakoplan z lub bez 4-tygodniowego okresu leczenia ekulizumabem) w programie w programie B.96. w ramach scenariusza istniejącego została przedstawiona poniżej.



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 wpływu na system ochrony zdrowia.





2.5.2.1.2. POPULACJA DOCELOWA WSKAZANA WE WNIOSKU (§ 6 UST. 1 PKT. 1 LIT. B ROZPORZĄDZENIA [3])

Wnioskowane wskazanie zgodne jest z zarejestrowanym wskazaniem. Tym samym chorobowość stanu klinicznego wskazanego we wniosku o objęcie refundacją danikopanu (liczba żyjących pacjentów, u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna w trakcie leczenia inhibitorem C5 i pacjentów leczonych pegcetakoplanem w programie, tj. pacjentów kontynuujących leczenie rozpoczęte w wyniku wystąpienia niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5) wynosi (scenariusz istniejący):

- [redacted].;
- [redacted] oraz
- [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 wpływu na system ochrony zdrowia.



Ustalono, że liczba pacjentów mogących rozpocząć leczenie danikopanem w przypadku jego refundacji (w miejsce pegcetakoplanu lub kontynuacji inhibitora C5) wynosi:

- [REDACTED];
- [REDACTED];
- [REDACTED].

W ramach liczebności ww. populacji pominięto pacjentów kontynuujących leczenie pegcetakoplanem (przyjęto brak możliwości bezpośredniego przejścia na leczenie danikopanem z leczenia pegcetakoplanem; wykorzystanie danikopanu w miejsce pegcetakoplanu przyjęto wyłącznie w momencie rozpoczęcia leczenia pegcetakoplanem w scenariuszu istniejącym – w tym momencie pacjent w nowym scenariuszu może zastosować po raz pierwszy pegcetakoplan lub danikopan w przypadku zmiany schematu leczenia wynikającej z objęcia refundacją danikopanu).

2.5.2.1.3. LICZEBNOŚĆ POPULACJI, W KTÓREJ WNIOSKOWANA TECHNOLOGIA JEST OBECNIE STOSOWANA (§ 6 UST. 1 PKT. 1 LIT. C ROZPORZĄDZENIA [3])

Wnioskowana technologia nie jest finansowana ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu [37]. W chwili obecnej żaden z pacjentów w Polsce nie stosuje danikopanu. Zdecydowana większość pacjentów z analizowanej populacji nie będzie miała możliwości stosowania leku Voydeya® przy braku refundacji.

Mając na uwadze brak informacji na temat liczby pacjentów, którzy mogliby na własny koszt nabywać wnioskowaną technologię oraz fakt, iż przy dostępie do refundowanego pegcetakoplanu stosowanie wnioskowanej technologii nie będzie powszechne, w analizie przyjęto, że przy braku realizacji proponowanego programu lekowego dla danikopanu żaden pacjent z analizowanej populacji nie będzie stosował wnioskowanej technologii w horyzoncie czasowym BIA.

Tym samym w analizie przyjęto, że liczebność populacji chorych, którzy mogą stosować wnioskowaną technologię w horyzoncie czasowym analizy wynosi 0 (§ 6 ust. 1 pkt. 1 lit. c rozporządzenia [3]).

2.5.2.2. LICZEBNOŚĆ POPULACJI, W KTÓREJ WNIOSKOWANA TECHNOLOGIA BĘDZIE STOSOWANA PRZY ZAŁOŻENIU, ŻE MINISTER WŁAŚCIWY DO SPRAW ZDROWIA WYDA DECYZJĘ O OBJĘCIU REFUNDACJĄ (§ 6 UST. 1 PKT 2 ROZPORZĄDZENIA [3])

Nie są dostępne dane pozwalające określić jaki udział będzie miała wnioskowana technologia po objęciu jej refundacją. Dodatkowe technologie (pegcetakoplan, rawulizumab) są dostępne dla pacjentów z PNH w Polsce przez stosunkowo krótki okres (od września 2023). Tym samym nie można wykorzystać wzrostu ich udziału w rynku do oceny przyszłego oszacowania wykorzystania wnioskowanej technologii.

Niemniej jednak, w analizie wykorzystano założenia poprzednich analiz dla technologii lekowych stosowanych w PNH.

Mając na uwadze, iż wnioskowana technologia będzie drugą z kolei wśród pacjentów z analizowanej populacji przy ocenie jej wykorzystania w miejsce pegcetakoplanu uwzględniono założenia analizy dla rawulizumabu [52] (który włączany był do programu jako drugi lek, po ekulizumabem [redacted])

Uwzględniono rozpoczęcie leczenia danikoplanem w scenariuszu nowym wśród pacjentów, którzy rozpoczynaliby leczenie pegcetakoplanem w scenariuszu istniejącym na poziomie:

- [redacted] w 1. roku;
- [redacted] w kolejnych latach.

W przypadku pacjentów z niedokrwistością, którzy pomimo dostępności pegcetakoplanu nie będą z niego korzystać, tylko kontynuować leczenie inhibitorem C5, uwzględniono założenia analizy dla pegcetakoplanu [53] (pierwszy lek w danej grupie pacjentów), tj. zastosowanie u [redacted] (wszystkich pacjentów z niedokrwistością stosujących inhibitor C5 w 1. roku (kohorta chorobowościowa) oraz zastosowanie u [redacted] pacjentów z nowo zdiagnozowaną niedokrwistością stosujących inhibitor C5 w kolejnych latach.

Przy ocenie liczby pacjentów, u których możliwe będzie zastosowanie danikoplanu przyjęto następujące założenia:

- można zastosować leczenie danikoplanem w nowym scenariuszu tylko u pacjentów rozpoczynających terapię pegcetakoplanem w danym roku, w scenariuszu istniejącym;
- danikoplan może być zastosowany u pacjentów z utrzymującą się anemią, którzy w scenariuszu istniejącym kontynuowaliby leczenie inhibitorem C5 (np. z powodu przeciwwskazań do stosowania pegcetakoplanu) o ile nie zostali oni wcześniej leczeni danikoplanem lub nie kontynuują leczenia pegcetakoplanem;
- przyjęto wcześniejsze włączenie pacjentów kontynuujących leczenie inhibitorem C5 do leczenia danikoplanem niż w przypadku dostępności pegcetakoplanu (z przyczyny wygodniejszej dla pacjenta zmiany schematu leczenia – tylko dodanie leku doustnego oraz z przyczyny charakteru takich pacjentów – tylko pacjenci nie mogący rozpocząć leczenia pegcetakoplanem pomimo jego dostępności w programie).

Tym samym, na podstawie założeń analiz dla rawulizumabu [52], założeń analiz dla pegcetakoplanu oraz własnych założeń Wnioskodawcy w zakresie prawdopodobieństwa zastosowania danikopan w miejsce komparatorów ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii w ramach proponowanego programu lekowego rozpocznie (w miejsce pegcetakoplanu lub kontynuacji inhibitora C5):

- [redacted];
- [redacted] w 2. roku;
- [redacted] w 3. roku.

Docelowa liczba pacjentów leczonych danikopanem w proponowanym programie (pacjenci rozpoczynający leczenie w danym roku oraz kontynuujący leczenie rozpoczęte w poprzednich latach) wyniosła:

- [redacted]
- [redacted] w 2. roku;
- [redacted] w 3. roku.

Stosunkowo szerokie zakresy niepewności określonych liczebności populacji docelowej wynikały z uwzględnienia szerokich zakresów niepewności wszystkich parametrów niepewnych wykorzystanych przy szacowaniu tej liczebności. Z tej przyczyny wyniki skrajnych wariantów cechują się bardzo niskim prawdopodobieństwem wystąpienia ($\leq 2,5\%$ dla każdego parametru).

Liczebność całkowita pacjentów leczonych poszczególnymi terapiami w ramach porównywanych scenariuszy została przedstawiona poniżej (w nawiasach podano wartości określone w ramach skrajnych scenariuszy – minimalnego i maksymalnego).

Tabela 8. Liczebność populacji pacjentów leczonych w programie B.96. (w nawiasach wyniki wariantów skrajnych).

	Rok 1		Rok 2		Rok 3	
	Scenariusz Istniejący	Nowy Scenariusz	Scenariusz Istniejący	Nowy Scenariusz	Scenariusz Istniejący	Nowy Scenariusz
Ekulizumab w monoterapii	[redacted]					
Rawulizumab w monoterapii						
Pegcetakoplan						
Danikopan + inhibitor C5						

Liczebność pacjentów z populacji docelowej oraz udział wnioskowanej technologii w leczeniu docelowej populacji przedstawiono poniżej (w nawiasach podano wartości określone w ramach skrajnych scenariuszy – minimalnego i maksymalnego). Jako populację docelową zdefiniowano pacjentów, u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna w trakcie leczenia inhibitorem C5 i pacjentów leczonych pegcetakoplanem lub danikoplanem w programie, niezależnie od tego czy nadal obserwowana jest u nich niedokrwistość (tj. wszystkich pacjentów kontynuujących leczenie rozpoczęte w wyniku wystąpienia niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5). W obliczeniach założono stosowanie danikopanu wyłącznie wśród pacjentów, którzy w scenariuszu istniejącym rozpoczynają leczenie pegcetakoplanem (założono, iż pacjenci leczeni dotychczas pegcetakoplanem nie będą bezpośrednio przechodzić na leczenie skojarzone danikoplanem z inhibitorem C5).

Tabela 9. Liczebność populacji docelowej (w nawiasach wyniki wariantów skrajnych).

	Rok 1		Rok 2		Rok 3	
	Scenariusz Istniejący	Nowy Scenariusz	Scenariusz Istniejący	Nowy Scenariusz	Scenariusz Istniejący	Nowy Scenariusz
Pegcetakoplan						
Kontynuacja inhibitorem C5						
Danikopan + inhibitor C5						
% danikopanu						

2.5.2.3. PODSUMOWANIE INFORMACJI NA TEMAT LICZEBNOŚCI POPULACJI

Podsumowanie informacji na temat liczebności rocznej populacji pacjentów uwzględnionej w ramach analizy podstawowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Podsumowanie liczebności całkowitej populacji pacjentów, uwzględnionej w ramach analizy podstawowej. W nawiasach podano wyniki skrajnych scenariuszy: minimalnego i maksymalnego; wartości zaokrąglone.

Populacja wg [3]	Rok 1.	Rok 2.	Rok 3.
art. 6 ust. 1 pkt. 1 lit. a i lit. B – dane typu chorobowość (scenariusz istniejący)			
art. 6 ust. 1 pkt. 1 lit. a i lit. B – dane typu zapadalność (liczba pacjentów, u których możliwe byłoby rozpoczęcie leczenia)			
art. 6 ust. 1 pkt. lit. c (populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana)			
art. 6 ust. 1 pkt 2 (w proponowanym programie)			

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 wpływu na system ochrony zdrowia.



Populacja wg [3]	Rok 1.	Rok 2.	Rok 3.
lekowym) – liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w programie			
art. 6 ust. 1 pkt 2 (w proponowanym programie lekowym) – liczba leczonych w programie			

2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE

Nie przeprowadzono szczegółowej analizy wpływu na skutki zdrowotne. Niemniej jednak, w opracowaniu uwzględniono konsekwencje kosztowe wyższej skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii w porównaniu do kontynuacji leczenia inhibitorami C5.

2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie leczenia pacjentów z analizowanej populacji w warunkach polskich.

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

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

W opracowaniu uwzględniono analogiczne założenia i dane wejściowe dla kosztów, jak w przypadku Analizy ekonomicznej [88]. Informacje na temat sugerowanego sposobu finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych przedstawiono w rozdziale 2.1. niniejszego opracowania.

Na podstawie wyników modeli analizy ekonomicznej [88] określono średnie koszty i zużycie zasobów w zależności od czasu jaki upłynął od rozpoczęcia stosowania porównywanych opcji (tabela poniżej).

Uwzględniono zarówno wyniki analizy podstawowej, jak i każdego scenariusza analizy wrażliwości (szczegóły rozdziale 2.9.).

Tabela 11. Koszty i zużycie zasobów medycznych na cykl 4-tygodniowy w trakcie 3 lat (39 cykli analizy ekonomicznej) od rozpoczęcia stosowania porównywanych opcji terapeutycznych w przeliczeniu na 1 standardowego pacjenta rozpoczynającego leczenie. Wyniki modelowania [88].

Cykl	Rok	% leczonych	mg danikopanu			Koszt pegcetakoplanu	Koszt inhibitorów C5			Pozostałe koszty		
			100+50	100+100	łącznie		Danikopan	Pegcetakoplan	placebo	Danikopan	Pegcetakoplan	placebo
1	1											
2	1											
3	1											
4	1											
5	1											
6	1											
7	1											
8	1											
9	1											
10	1											
11	1											
12	1											
13	1											
14	2											

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 wpływu na system ochrony zdrowia.



Cyk l	Ro k	% leczony ch	mg danikopanu			Koszt pegcetakoplanu	Koszt inhibitorów C5			Pozostałe koszty		
			100+50	100+100	łącznie		Danikopan	Pegcetakoplan	placebo	Danikopan	Pegcetakoplan	placebo
15	2											
16	2											
17	2											
18	2											
19	2											
20	2											
21	2											
22	2											
23	2											
24	2											
25	2											
26	2											
27	3											
28	3											
29	3											

2.7. Koszty uwzględnione w opracowaniu



Cykl	Rok	% leczonych	mg danikopanu			Koszt pegcetakoplanu	Koszt inhibitorów C5			Pozostałe koszty		
			100+50	100+100	łącznie		Danikopan	Pegcetakoplan	placebo	Danikopan	Pegcetakoplan	placebo
30	3											
31	3											
32	3											
33	3											
34	3											
35	3											
36	3											
37	3											
38	3											
39	3											

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 wpływu na system ochrony zdrowia.



Bezpośrednie kosztowe dane wejściowe modelu analizy ekonomicznej wykorzystane do kalkulacji ww. parametrów przedstawiono w tabeli poniżej (szczegóły w [88]).

Tabela 12. Wartości parametrów kosztowych uwzględnionych w Analizie ekonomicznej [88].

Parametr(u) / założenie	Wartość parametru(ów)	Źródło												
Ceny wnioskowanej technologii	cenę zbytu netto: [REDACTED]	Wnioskodawca												
Sposób finansowania	Osobna grupa limitowa, bezpłatne, limit na poziomie ceny hurtowej brutto każdej prezentacji	Ustawa o refundacji												
Komparatory	Główny, zastępowany w praktyce: pegcetakoplan + ekulizumab (tylko 4 tygodnie) Dodatkowy: kontynuacja leczenia inhibitorem C5 (rawulizumabem lub ekulizumabem)	APD [40] Wytyczne HTA [1], minimalne wymagania [3]												
Początkowe dawkowanie leków	Danikopan: 150 mg x3 na dobę Pegcetakoplan: 1080 mg x2 na tydzień % rawulizumabu: 90% Rawulizumab: 3000 (30,14%), 3300 (64,38%) lub 3600 [REDACTED] mg co 8 tygodni Ekulizumab: 900 mg co 2 tygodnie lub co 11 dni (67,12%)	Badanie ALPHA, APD [40], modelowanie BIA na podstawie danych z AWA [52], dane NFZ [52], [53]												
Charakterystyki populacji docelowej	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>Wiek, lata</td> <td>54,3 (SE 1,9)</td> </tr> <tr> <td>% mężczyzn</td> <td>[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td>Masa ciała: ≥ 40 kg do < 60 kg</td> <td>[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td>Masa ciała: ≥ 60 kg do < 100 kg</td> <td>[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td>Masa ciała: ≥ 100 kg</td> <td>[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td>Wyjściowy stan</td> <td>[REDACTED]</td> </tr> </tbody> </table>	Wiek, lata	54,3 (SE 1,9)	% mężczyzn	[REDACTED]	Masa ciała: ≥ 40 kg do < 60 kg	[REDACTED]	Masa ciała: ≥ 60 kg do < 100 kg	[REDACTED]	Masa ciała: ≥ 100 kg	[REDACTED]	Wyjściowy stan	[REDACTED]	Badanie ALPHA, założenia, AWA [53]
Wiek, lata	54,3 (SE 1,9)													
% mężczyzn	[REDACTED]													
Masa ciała: ≥ 40 kg do < 60 kg	[REDACTED]													
Masa ciała: ≥ 60 kg do < 100 kg	[REDACTED]													
Masa ciała: ≥ 100 kg	[REDACTED]													
Wyjściowy stan	[REDACTED]													
Dodatkowy efekt kliniczny	Vs pegcetakoplan: brak Vs kontynuacja inhibitora C5: prawdopodobieństwo poprawy niedokrwistości, prawdopodobieństwo braku konieczności przetoczeń krwi, wzrost ryzyka zdarzeń niepożądanych, poprawa jakości życia	AK [41], badania ALPHA i PEGASUS												
Perspektywa ekonomiczna	Płatnika publicznego = wspólna (brak istotnych kategorii kosztu z perspektywy pacjenta)	Wytyczne HTA [1], minimalne wymagania [3], AWA [53]												
Macierz przejść między stanami		Analiza danych z badania ALPHA,												

Parametr(u) / założenie	Wartość parametru(ów)			Źródło	
	Ze stanu	Do stanu			
		„Brak przetoczeń i poziom hemoglobiny <9,5”	„Brak przetoczeń i poziom hemoglobiny ≥9,5”	„Wymagane transfuzje”	założenia, AK [41]
Ryzyko przełomowej hemolizy	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 danikoplanu (przejście do monoterapii C5)*		Badanie ALPHA, założenia
	* dotyczy również pegcetakoplanu				
Ryzyko przeładowania żelazem	[redacted] na cykl Leczenie: terapia chelatująca (kontynuacja inhibitorem C5) lub flebotomia (danikoplan lub pegcetakoplan)			Badanie ALPHA, założenia, AWA [53]	
Ryzyko zdarzeń niepożądanych	[redacted] w okresie do 12. tygodnia leczenia i 0% w kolejnych tygodniach			Badanie ALPHA, AK [41]	
Ryzyko zgonu	Na poziomie osób z populacji generalnej Polski			GUS [46], AWA [53]	
Koszt podawania/ wydawania leku w programie B.96	Koszt kwalifikacji i wymaganych zabiegów przed rozpoczęciem leczenia danikoplanem 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]	

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 wpływu na system ochrony zdrowia.



Parametr(u) / założenie	Wartość parametru(ów)	Źródło
Koszt monitorowania leczenia w programie	Ekulizumab, pegcetakoplan: 6 941,10 PLN/rok Rawulizumab: 2 823,70 PLN/rok Danikopan: brak dodatkowego kosztu (łącznie z inhibitorem C5)	Założenia, [61]
Efektywny koszt leków w programie B.96.	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]
Koszt leczenia przeładowania żelazem	Terapia chelatująca: 4 878,66 PLN na cykl Flebotomia: 365,20 PLN	Założenia, [38], [39], badanie ALPHA, [63]
Koszt leczenia zdarzenia niepożądanego	827,42 PLN, dodatkowy dzień w szpitalu	Założenia, [60]
Koszt przetoczeń	1 189,39 PLN/cykl	Założenia, AWA [53], [67], [68]
Koszt przełomu hemolitycznego	1 034,73 PLN	Założenia, AWA [53], [58], [62], [64]
Koszt dodatkowej opieki medycznej	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], [71]

Opierając się na Wytycznych przeprowadzania ocen technologii medycznych [1], w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet nie uwzględniono dyskontowania.

2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM

Zastosowana w niniejszej analizie metoda estymacji wyników w ujęciu populacyjnym uwzględnia obserwację liczby pacjentów włączanych do modelu w danym momencie horyzontu czasowego do końca danego roku lub wystąpienia zgonu. Pozwala określić sumaryczne zużycie danych zasobów lub sumaryczne koszty w ujęciu populacyjnym na podstawie wyników modelu Analizy ekonomicznej [88], wyrażonych jako koszt lub zużycie danego zasobu medycznego w danym cyklu miesięcznym w przeliczeniu na pacjenta rozpoczynającego leczenie.

W uproszczeniu, suma (po wszystkich cyklach danego roku) iloczynów liczby pacjentów włączanych do obserwacji w danym cyklu oraz zużycia danego zasobu medycznego w okresie od włączenia (w przypadku roku 1.) do zakończenia danego roku i jego kosztu jednostkowego pozwala określić całkowite wydatki wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku w danym roku.

W pierwszej kolejności oceniono liczbę pacjentów mogących rozpocząć leczenie z wykorzystaniem porównywanych interwencji w każdym cyklu 4-tygodniowym należącym do horyzontu czasowego analizy, a następnie określono wydatki z budżetu płatnika publicznego przy uwzględnieniu wyników modelu Analizy ekonomicznej [88].

Wykorzystano wyniki modelu analizy ekonomicznej [88] pod postacią zużycia zasobów lub kosztu w danym cyklu (cyklu BIA) z pierwszych trzech lat obserwacji przypadających na pacjenta rozpoczynającego leczenie z wykorzystaniem porównywanych interwencji (dane niezdyskontowane, uwzględniające zdarzenia wykluczające z leczenia – parametr dla każdego z 39 cykli 4-tygodniowych modelu analizy ekonomicznej [88] oznaczono jako $Z_k = Z_1, Z_2, \dots, Z_{39}$).

Następnie dysponując informacjami na temat liczby pacjentów rozpoczynających leczenie wnioskowaną technologią każdego cyklu horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet ($P_i = P_1, P_2, \dots, P_{39}$) określono sumaryczny koszt/zużycie zasobu wśród wszystkich chorych zgodnie z algorytmem:

- w roku 1. wśród pacjentów rozpoczynających leczenie w 1. roku.:

$$\sum_{i=1}^{13} \left(P_i \times \sum_{k=1}^{13-i} Z_k \right)$$

- w roku 2. wśród pacjentów rozpoczynających leczenie w 1. roku.:

$$\sum_{i=1}^{13} \left(P_i \times \sum_{k=13-i+1}^{26-i} Z_k \right)$$

- w roku 2. wśród pacjentów rozpoczynających leczenie w 2. roku.:

$$\sum_{i=14}^{26} \left(P_i \times \sum_{k=1}^{26-i+1} Z_k \right)$$

- w roku 3. wśród pacjentów rozpoczynających leczenie w 1. lub 2. roku.:

$$\sum_{i=27}^{39} \left(P_i \times \sum_{k=26-i+1}^{39-i+1} Z_k \right)$$

- w roku 3. wśród pacjentów rozpoczynających leczenie w 3. roku.:

$$\sum_{i=27}^{39} \left(P_i \times \sum_{k=1}^{36-i+1} Z_k \right)$$

Gdzie: i oznacza numer cyklu horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet (cykl = 1/13 roku), a k – numer cyklu modelu analizy ekonomicznej [88].

Każdy pacjent włączany do analizy wpływu na budżet generował koszt określony na podstawie modelu analizy ekonomicznej [88] od momentu włączenia do analizy wpływu na budżet (pierwszego cyklu modelu analizy ekonomicznej [88], tj. $k = 1$) do końca horyzontu czasowego obserwacji analizy wpływu

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 wpływu na system ochrony zdrowia.



na budżet (tj. odpowiadającemu cyklowi analizy ekonomicznej: $k = 39 - nr\ cyklu\ włączenia\ do\ BIA + 1$).

Szczegóły przedstawiono w arkuszu „BIA_model” modelu.

2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

W ramach analizy podstawowej uwzględniono trzy warianty:

- „prawdopodobny”, uwzględniający realistyczne wartości parametrów dotyczących liczebności analizowanej populacji i wpływu refundacji wnioskowanej technologii na budżet płatnika publicznego;
- „minimalny”, uwzględniający skrajne założenia i wartości z zakresu niepewności parametrów dotyczących liczebności analizowanej populacji, generujące minimalne wydatki z budżetu;
- „maksymalny”, uwzględniający skrajne założenia i wartości zakresu niepewności parametrów dotyczących liczebności analizowanej populacji, generujące maksymalne wydatki z budżetu.

Parametry poszczególnych wariantów zostały przedstawione w tabeli poniżej (szczegóły dotyczące parametrów oceny wielkości populacji zostały przedstawiono w rozdziale 2.5.).

Tabela 13. Charakterystyka wariantów liczebności populacji docelowej uwzględnionych w ramach analizy podstawowej.

	Wariant prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
Prawdopodobieństwo pierwszorazowej diagnozy anemii rok do roku			
Prawdopodobieństwo utraty 'diagnozy anemii' rok do roku (tj. brak możliwości stosowania leku)			
Liczba nowych pacjentów w programie co roku	2024		
	2025		
	Kolejne lata		
Odsetek pacjentów włączonych do programu w 2023 (nowe leki), którzy kontynuowali leczenie rozpoczęte w badaniach lub w ramach innych sposobów finansowania - rawulizumab			
Odsetek pacjentów włączonych do programu w 2023 (nowe leki), którzy kontynuowali leczenie rozpoczęte w badaniach lub w ramach innych sposobów finansowania - pegcetakoplan			
Odsetek konwersji z ekulizumabu wśród pacjentów leczonych rawulizumabem w 2023 roku			
Roczne prawdopodobieństwo zmiany leczenia z ekulizumabu na rawulizumab (wśród pacjentów			

	Wariant prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
kontynuujących leczenie ekulizumabem) – konwersja – rok 2024			
Roczne prawdopodobieństwo zmiany leczenia z ekulizumabu na rawulizumab (wśród pacjentów kontynuujących leczenie ekulizumabem) – konwersja – kolejne lata			
Wykorzystanie rawulizumab wśród pacjentów włączanych do programu – od 2024			
Sc. Istniejący: stopień wykorzystania pegcetakoplanu wśród pacjentów z anemią (od roku 2024)			
Nowy sc.: zastosowanie danikopanu wśród pacjentów, którzy rozpoczynaliby leczenie pegcetakoplanem w scenariuszu istniejącym – rok 1			
Nowy scenariusz: zastosowanie danikopanu wśród pacjentów, którzy rozpoczynaliby leczenie pegcetakoplanem w scenariuszu istniejącym – rok 2 i rok 3			
Nowy scenariusz: zastosowanie danikopanu wśród pacjentów z anemią, którzy nie rozpoczynaliby leczenia pegcetakoplanem w scenariuszu istniejącym (kontynuacja inhibitorem C5) – chorobowość (rok 1)			
Nowy scenariusz: zastosowanie danikopanu wśród pacjentów z anemią, którzy nie rozpoczynaliby leczenia pegcetakoplanem w scenariuszu istniejącym (kontynuacja inhibitorem C5) – zapadalność (nowy przypadki w roku 2 i 3)			

* na wartość parametru mają wpływ wartości innych parametrów zmienianych w skrajnych scenariuszach

Bezpośrednie dane wejściowe z zakresu kosztów i zużycia zasobów medycznych (m.in. długości stosowania leków, średnie koszty) zostały szczegółowo opisane w Analizie ekonomicznej [88] – wszystkie dane wejściowe modelu z wyłączeniem wag użyteczności stanowią również parametry niniejszej analizy wpływu na budżet. Podsumowanie założeń kosztowych znajduje się w tabeli 12.

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano scenariusze opisane w tabeli poniżej.

Tabela 14. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.

Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości	Wariant liczebności
SA 00	Analiza podstawowa	Prawdopodobny
SA 01		Minimalny
SA 02		Maksymalny
SA 03	% pacjentów kontynuujących leczenie pegcetakoplanem w 2023: 0%	Prawdopodobny
SA 04		Minimalny
SA 05		Maksymalny
SA 06	% pacjentów kontynuujących leczenie pegcetakoplanem w 2023: 100%	Prawdopodobny
SA 07		Minimalny

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 wpływu na system ochrony zdrowia.



Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości		Wariant liczebności
SA 08			Maksymalny
SA 09	Przejęcie 100% pacjentów przez danikopan		Prawdopodobny
SA 10			Minimalny
SA 11			Maksymalny
SA 12			Prawdopodobny
SA 13	Przejęcie 50% pacjentów przez danikopan		Minimalny
SA 14			Maksymalny
SA 15			95% LCI
SA 16	Wiek, % mężczyzn: 95% CI	95% UCI	Prawdopodobny
SA 17	Uwzględnienie różnic danikopan vs pegcetakoplan (naiwne)		Prawdopodobny
SA 18	Uwzględnienie różnic danikopan vs pegcetakoplan (adiustowane MAIC, stan 10,5 mg/dl)		Prawdopodobny
SA 19	Uwzględnienie różnic danikopan vs pegcetakoplan (adiustowane ESS, stan 10,5 mg/dl)		Prawdopodobny
SA 20	Opcjonalne warianty wpływu wieku na wagi użyteczności	interpolowane dane	Prawdopodobny
SA 21		dane surowe - przedziały wieku	Prawdopodobny
SA 22	Brak korekty połowy cyklu		Prawdopodobny
SA 23	Pominięcie kosztu C5i		Prawdopodobny
SA 24	Pominięcie kosztu podawania		Prawdopodobny
SA 25	Pominięcie kosztu zdarzeń niepożądanych		Prawdopodobny
SA 26	Pominięcie kosztu BTH		Prawdopodobny
SA 27	Pominięcie kosztu przeładowania żelazem		Prawdopodobny
SA 28	Pominięcie kosztu opieki w stanach klinicznych		Prawdopodobny
SA 29	% rawulizumabu w terapii skojarzonej: badanie ALPHA		Prawdopodobny
SA 30	% wykorzystania schematów dawkowania ekulizumabu jak w badaniu ALPHA		Prawdopodobny
SA 31	Ryzyko BTH - danikopan: 95% CI	95% LCI	Prawdopodobny
SA 32		95% UCI	Prawdopodobny
SA 33	Ryzyko BTH - C5i: 95% CI	95% LCI	Prawdopodobny
SA 34		95% UCI	Prawdopodobny
SA 35	Ryzyko dyskontynuacji danikopanu/pegcetakoplanu: 95% CI	95% LCI	Prawdopodobny
SA 36		95% UCI	Prawdopodobny
SA 37	Ryzyko przeładowania żelazem: 95% CI	95% LCI	Prawdopodobny
SA 38		95% UCI	Prawdopodobny
SA 39	Koszt podawania leków: 95% CI	95% LCI	Prawdopodobny
SA 40		95% UCI	Prawdopodobny
SA 41	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych: 95% CI	95% LCI	Prawdopodobny
SA 42		95% UCI	Prawdopodobny
SA 43	Ryzyko zdarzeń niepożądanych: 95% CI	95% LCI	Prawdopodobny
SA 44		95% UCI	Prawdopodobny
SA 45	Koszt zdarzeń i opieki w stanach: 95% CI	95% LCI	Prawdopodobny
SA 46		95% UCI	Prawdopodobny

3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO

Obecnie produkt leczniczy Voydeya® nie jest finansowany ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu i tym samym składowa kosztów opieki nad pacjentami w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, uwzględniająca podawanie analizowanego produktu, nie występuje.

Prognozy aktualnych wydatków wśród pacjentów w stanie klinicznym, wskazanym we wniosku, przedstawiono w kolejnym rozdziale (scenariusz istniejący). Nie są dostępne inne informacje na temat aktualnych wydatków wśród chorych, którzy będą mogli stosować wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji i ze względu na brak danych nie jest możliwe określenie tych wydatków w inny sposób niż przy uwzględnieniu modelu analizy wpływu na budżet (dane przedstawiono w kolejnym rozdziale).

Z dostępnych informacji wynika, że w 2023 roku kwota refundacji za pegcetakoplan wśród pacjentów z analizowanej populacji wyniosła 188 475,34 PLN [71]. Niemniej jednak nie są to pełne wydatki na finansowanie leczenia wśród pacjentów z analizowanej populacji, gdyż pegcetakoplan został objęty refundacją dopiero od września 2023 roku.

Dostępne dane dotyczące kwoty refundacji NFZ za leki stosowane w programie B.96. dotyczą populacji szerszej od wnioskowanej – pacjentów z i bez niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorami C5.

3.2. WARIANT PRAWDOPODOBNY, MINIMALNY I MAKSYMALNY

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono poniżej.

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 wpływu na system ochrony zdrowia.



Tabela 15. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant prawdopodobny.

		Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz	Różnica
Sumaryczne koszty	Rok 1			-642 844 PLN
	Rok 2			-2 376 778 PLN
	Rok 3			-4 398 374 PLN
Koszt danikopanu	Rok 1			
	Rok 2			
	Rok 3			
Koszt pegcetakoplanu	Rok 1			
	Rok 2			
	Rok 3			
Koszt ekulizumabu i rawulizumabu (tylko pacjenci w terapii skojarzonej zmieniający leczenie w wyniku refundacji danikopanu)	Rok 1			
	Rok 2			
	Rok 3			
Pozostałe koszty	Rok 1			
	Rok 2			
	Rok 3			

Tabela 16. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant minimalny.

		Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz	Różnica
Sumaryczne koszty	Rok 1			-8 086 PLN
	Rok 2			-375 262 PLN
	Rok 3			-830 828 PLN
Koszt danikopanu	Rok 1			
	Rok 2			
	Rok 3			
Koszt pegcetakoplanu	Rok 1			
	Rok 2			
	Rok 3			
Koszt ekulizumabu i rawulizumabu (tylko pacjenci w terapii skojarzonej zmieniający leczenie w wyniku refundacji danikopanu)	Rok 1			
	Rok 2			
	Rok 3			
Pozostałe koszty	Rok 1			
	Rok 2			
	Rok 3			

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 wpływu na system ochrony zdrowia.



Tabela 17. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant maksymalny.

		Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz	Różnica
Sumaryczne koszty	Rok 1			-1 441 442 PLN
	Rok 2			-5 039 556 PLN
	Rok 3			-8 818 346 PLN
Koszt danikopanu	Rok 1			
	Rok 2			
	Rok 3			
Koszt pegcetakoplanu	Rok 1			
	Rok 2			
	Rok 3			
Koszt ekulizumabu i rawulizumabu (tylko pacjenci w terapii skojarzonej zmieniający leczenie w wyniku refundacji danikopanu)	Rok 1			
	Rok 2			
	Rok 3			
Pozostałe koszty	Rok 1			
	Rok 2			
	Rok 3			

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Voydeya® (danikopan) łącznie z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna w trakcie leczenia inhibitorem C5 będzie związane ze zmniejszeniem wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na finansowanie świadczeń medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych będzie związane z inkrementalną zmianą całkowitych wydatków płatnika publicznego na świadczenia medyczne gwarantowane pacjentom z analizowanej populacji, wynoszącą (**ujemne** wartości określają **oszczędności**):

- **-642 844 PLN** (zakres niepewności określony w ramach skrajnych scenariuszy: od --8 086 PLN do -1 441 442) w 1. roku;
- **-2 376 778 PLN** (-375 262 PLN do -5 039 556 PLN) w 2. roku;
- **-4 398 374 PLN** (-830 828 PLN do -8 818 346 PLN) w 3. roku.

3.3. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Wyniki analizy wrażliwości dla analizy wpływu na budżet przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowe wyniki znajdują się w arkuszu „SA_BIA” modelu dołączonego do opracowania.

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 wpływu na system ochrony zdrowia.



Tabela 18. Wyniki analizy wrażliwości.

Nr	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie			Liczba leczonych pacjentów pod koniec roku			Koszt Voydeya, PLN			Wynik BIA, PLN		
	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 1	Rok 2	Rok 3
SA 00												
SA 01												
SA 02												
SA 03												
SA 04												
SA 05												
SA 06												
SA 07												
SA 08												
SA 09												
SA 10												
SA 11												
SA 12												
SA 13												
SA 14												
SA 15												
SA 16												
SA 17												
SA 18												
SA 19												
SA 20												
SA 21												
SA 22												
SA 23												
SA 24												

Nr	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie			Liczba leczonych pacjentów pod koniec roku			Koszt Voydeya, PLN			Wynik BIA, PLN		
	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 1	Rok 2	Rok 3
SA 25												
SA 26												
SA 27												
SA 28												
SA 29												
SA 30												
SA 31												
SA 32												
SA 33												
SA 34												
SA 35												
SA 36												
SA 37												
SA 38												
SA 39												
SA 40												
SA 41												
SA 42												
SA 43												
SA 44												
SA 45												
SA 46												

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 wpływu na system ochrony zdrowia.



Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości potwierdziły przedstawione wnioski i założenia niniejszej analizy.

Testując alternatywne założenia modelowania oraz skrajne warianty oceny parametrów wykorzystanych do kalkulacji liczebności populacji docelowej zaobserwowano zmianę wyników wariantu prawdopodobnego analizy podstawowej w zakresie: [redacted] wyników wariantu prawdopodobnego analizy podstawowej. Największy wpływ miały założenia dotyczące liczebności populacji docelowej oraz założenia dotyczące obecności kosztu inhibitorów C5 (scenariusz teoretyczny oceniający poprawność strukturalną modelu). Uwzględnienie różnic w skuteczności klinicznej danikopanu i pegcetakoplanu spowodowało wzrost obserwowanych oszczędności względem analizy podstawowej o około [redacted] (wzrost oszczędności przede wszystkim ze względu na różnice w ryzyku występowania przełomowych hemoliz między danikopaniem a pegcetakoplanem).

Pozostałe założenia modelowania oraz zakres niepewności parametrów wykorzystywanych w modelowaniu na etapie Analizy ekonomicznej [88] nie miały istotnego wpływu na wyniki.

Nie zidentyfikowano przesłanek do zmiany wniosku z analizy podstawowej.

4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW

Poniżej przedstawiono informacje na temat estymowanego zużycia podstawowych zasobów medycznych w horyzoncie analizy. Ustalono, że największy wpływ na zmiany inkrementalne wydatków z budżetu płatnika publicznego ma liczba zrefundowanych mg wnioskowanej technologii.

Tabela 19. Ocena zużycia zasobów medycznych – liczba zrefundowanych mg wnioskowanej technologii stosowanych w analizowanym wskazaniu w przypadku realizacji proponowanego programu lekowego.

	Prawdopodobny	Minimalny	Maksymalny
Rok 1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Rok 2	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Rok 3	[redacted]	[redacted]	[redacted]

5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE

Nie przeprowadzono analizy wpływu na efekty zdrowotne.

6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH

Stosowanie produktu leczniczego Voydeya® w analizowanych wskazaniach nie nakłada szczególnych wymogów na pacjenta czy świadczeniodawcę. Leczenie pacjentów z analizowanej populacji nie wymaga dodatkowego wyposażenia placówek medycznych (sprzęt, personel i inne). Ewentualne wymagania związane z analizowaną technologią medyczną są już spełnione przez placówki medyczne w Polsce, obejmujące opieką medyczną pacjentów z PNH.

Oceniana technologia obejmuje stosowanie produktu Voydeya®; decyzja o finansowaniu ze środków publicznych ocenianej technologii nie będzie wiązała się z dodatkowymi nakładami finansowymi ze strony Narodowego Funduszu Zdrowia z tytułu finansowania dodatkowych wymagań związanych z tą technologią medyczną (jak transport pacjenta do wysoko wyspecjalizowanego ośrodka medycznego, na wizyty czy badania związane z podawaniem ocenianego preparatu, finansowania zakupu dodatkowego sprzętu specjalistycznego, szkoleń pracowników służby zdrowia, itp.).

7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE

Obecnie istnieją ograniczone możliwości skutecznego leczenia zarówno hemolizy wewnątrznaczyniowej, jak i 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 $> 5 \times$ 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, które pozwolą na efektywne

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 wpływu na system ochrony zdrowia.



leczenie zarówno hemolizy wewnątrz- jak i zewnątrznaczyniowej. Odpowiedzią na wskazaną niezaspokojoną potrzebę medyczną jest terapia skojarzaniu danikopanu z inhibitorem C5 układu dopełniacza.

Wykazano, że objęciu refundacją wnioskowanej technologii będą towarzyszyły oszczędności z perspektywy płatnika publicznego.

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].

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.

Dodatkowe efekty kliniczne po udostępnieniu pacjentom wnioskowanej technologii mogą przełożyć się na istotny wzrost poziomu satysfakcji pacjentów i ich opiekunów z otrzymanej opieki medycznej.

Nie znaleziono aspektów ingerujących w prawo pacjenta czy w szeroko rozumiane prawa człowieka. Finansowanie stosowania wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu na rozważanych w opracowaniu zasadach spowoduje, że:

- żadne z grup pacjentów nie będą faworyzowane – korzyści dotyczą całej populacji pacjentów z analizowanym rozpoznaniem;
- niekwestionowany będzie równy dostęp do świadczenia wśród osób z analizowanej populacji.

Dostęp do ocenianej technologii medycznej będzie równy wśród osób, u których jest ona zalecana.

Pozytywna decyzja refundacyjna nie będzie powodować istotnych problemów społecznych.

Pozytywna decyzja o finansowaniu ocenianej technologii lekowej:

- zwiększy poziom satysfakcji pacjentów z analizowanej populacji z otrzymanej opieki medycznej, ze względu na udostępnienie pacjentom skutecznej opcji terapeutycznej;
- nie grozi nieakceptowaniem postępowania pacjentów z analizowanej populacji;
- nie będzie powodować lub wpływać na stygmatyzację;

- nie będzie wywoływać lęku lub dylematów moralnych wśród pacjentów z analizowanej populacji, ich opiekunów oraz lekarzy prowadzących terapię;
- nie będzie stwarzać problemów społecznych dotyczących płci lub rodziny.

8. OGRANICZENIA ANALIZY

W ramach niniejszej analizy część parametrów określono na podstawie wyników modelowania opisanego w Analizie ekonomicznej [88]. Tym samym niektóre ograniczenia przeprowadzonego modelowania [88] dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet. Niemniej jednak ich wpływ na wyniki jest niewielki co zostało potwierdzone w analizie wrażliwości.

Ograniczeniem związanym z oceną liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym, wskazanym we wniosku, jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji, jak i poczynione założenia w odniesieniu do oceny liczebności analizowanej populacji pacjentów (szczegóły w rozdziale 2.5.2.1.1.). Brakuje szczegółowych danych epidemiologicznych dotyczących PNH w Polsce, które mogłyby być wykorzystane w niniejszej analizie. Brak jest jednoznacznych i wiarygodnych danych dotyczących epidemiologii PNH w Polsce i na świecie, co może wynikać m.in. z braku rejestrów tej choroby w wielu krajach (w tym w Polsce), niskiej świadomości społeczeństwa dotyczącej tej rzadkiej choroby oraz zróżnicowany poziom diagnostyki i dostępu do lekarzy z doświadczeniem w leczeniu PNH w poszczególnych krajach. W związku z powyższym brak jest możliwości wiarygodnego oszacowania liczebności populacji docelowej w Polsce na podstawie wskaźników epidemiologicznych. Tym samym konieczne było uwzględnienie danych NFZ. Należy jednak podkreślić, że w analizie wykorzystano najlepsze dostępne dane odzwierciedlające aktualną sytuację w Polsce.

9. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego podjęcia decyzji o finansowaniu 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 wykorzystano opublikowane źródła informacji oraz informacje uzyskane od Wnioskodawcy. Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji

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 wpływu na system ochrony zdrowia.



przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5. Analizy ekonomicznej [88] oraz w rozdziale 2. niniejszej analizy wpływu na budżet.

Zgodnie z wynikami niniejszej analizy ustalono, że wszystkim korzyściom klinicznym stosowania leku Voydeya® będą towarzyszyć oszczędności dla NFZ. Im więcej pacjentów będzie stosować wnioskowaną technologię w miejsce pegcetakoplenu, tym wyższe będą oszczędności dla płatnika publicznego.

10. WNIOSKI KOŃCOWE

Wyniki niniejszej analizy wskazują, że objęcie refundacją 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 może docelowo spowodować oszczędności dla płatnika publicznego na poziomie około 4 mln PLN rocznie.

Ustalono, że finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych będą towarzyszyć oszczędności wynoszące:

- 643 tys. PLN (zakres niepewności określony w ramach skrajnych scenariuszy: od 8 tys. PLN do 1,4 mln PLN) w 1. roku;
- 2,4 mln PLN (375 tys. PLN do 5 mln PLN) w 2. roku;
- 4,4 mln PLN (830 tys. PLN do 8,8 mln PLN) w 3. roku.

Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości potwierdziły przedstawione wnioski i założenia niniejszej analizy.

11. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT, wersja 3.0, sierpień 2016. 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 podwyższenie 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, Bingefors 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.whooc.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.
- [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 (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 (ostatnia aktualizacja: marzec 2024).
- [45] Holko P. Search Embase.com for economic evaluations: translation of published OVID and PubMed query (Neyt M and Chalou 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
- [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, Chalou 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%200T%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%200T%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 OAiT (ts). Załącznik nr 1ts do zarządzenia nr 37/2024/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 marca 2024 r. 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.
- [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.
- [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.
- [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.
- [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.
- [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.
- [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, McAughey E, Pochopien M, Wojciechowski P, Toumi M, Knight C, Sarda SP, Patel N, Wiseman C, de Castro NP, Nazir J, Kelly RJ. The cost-effectiveness, of pegcetacoplan compared with ravulizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, in a UK setting. *J Comp Eff Res.* 2022 Jul 7:0. doi: 10.2217/cer-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/cer-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
- [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
- [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 202
- [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 ekonomiczna dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, wrzesień 2024 roku.

12. SPIS TABEL

Tabela 1. Oceniana technologia i sugerowany sposób jej finansowania.	17
Tabela 2. Charakterystyki wejściowe pacjentów z analizowanej populacji.	27
Tabela 3. Dostępne dane NFZ za pełne lata realizacji programu B.96. [48], [52], [53], [72].	31
Tabela 4. Liczba pacjentów pierwszorazowych w programie B.96. i rozpoczynających leczenie inhibitorem C5 w latach 2018 – 2023 (pominięto pacjentów kontynuujących leczenie rozpoczęte w ramach innych narzędzi finansowania). Wartości zaokrąglone do liczb całkowitych.....	32
Tabela 5. Liczba pacjentów z niedokrwistością wg danych NFZ.....	34
Tabela 6. Prawdopodobieństwo wystąpienia i „utruty” rozpoznania niedokrwistości wśród pacjentów leczonych w programie, rok-do-roku.	35
Tabela 7. Liczebność całkowita populacji docelowej w ramach programu lekowego B.96. w scenariuszu istniejącym.	36
Tabela 8. Liczebność populacji pacjentów leczonych w programie B.96. (w nawiasach wyniki wariantów skrajnych).	42
Tabela 9. Liczebność populacji docelowej (w nawiasach wyniki wariantów skrajnych).	43
Tabela 10. Podsumowanie liczebności całkowitej populacji pacjentów, uwzględnionej w ramach analizy podstawowej. W nawiasach podano wyniki skrajnych scenariuszy: minimalnego i maksymalnego; wartości zaokrąglone.....	43
Tabela 11. Koszty i zużycie zasobów medycznych na cykl 4-tygodniowy w trakcie 3 lat (39 cykli analizy ekonomicznej) od rozpoczęcia stosowania porównywanych opcji terapeutycznych w przeliczeniu na 1 standardowego pacjenta rozpoczynającego leczenie. Wyniki modelowania [88].	45
Tabela 12. Wartości parametrów kosztowych uwzględnionych w Analizie ekonomicznej [88].	48
Tabela 13. Charakterystyka wariantów liczebności populacji docelowej uwzględnionych w ramach analizy podstawowej.	52
Tabela 14. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.	53
Tabela 15. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant prawdopodobny.	56
Tabela 16. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant minimalny.	57
Tabela 17. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant maksymalny.	58
Tabela 18. Wyniki analizy wrażliwości.	60
Tabela 19. Ocena zużycia zasobów medycznych – liczba zrefundowanych mg wnioskowanej technologii stosowanych w analizowanym wskazaniu w przypadku realizacji proponowanego programu lekowego.	62
Tabela 20. Ocena zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [3] oraz ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTMiT.	73

13. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Liczba pacjentów leczonych w programie lekowym w kolejnych miesiącach. Wariant prawdopodobny.	21
Rysunek 2. Liczba pacjentów leczonych w programie lekowym w kolejnych lata. Wariant maksymalny.	21
Rysunek 3. Różnica w koszcie całkowitym stosowania wnioskowanej technologii w miejsce pegcetakoplanu, narastająco w kolejnych cyklach od rozpoczęcia leczenia [88].	22
Rysunek 4. Liczba pacjentów w scenariuszu istniejącym. Wariant prawdopodobny.	37
Rysunek 5. Liczba pacjentów w scenariuszu istniejącym. Wariant minimalny.	38
Rysunek 6. Liczba pacjentów w scenariuszu istniejącym. Wariant maksymalny.	39

14. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

Tabela 20. Ocena zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [3] oraz ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTMiT.

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań				
§ 2.	Czy informacje zawarte w analizie wpływu na budżet są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2.4. – 2.8.	wrzesień 2024; część informacji przedstawiono w Analizie ekonomicznej
	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 2.7.	Aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia (na 1 lip 2024 roku)
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.6. i 2.8.	Aktualny przegląd systematyczny
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	-	Szczegóły w Analizie ekonomicznej
§ 6. ust 1.	Czy analiza wpływu na budżet zawiera:			
pkt 1 lit a	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentek, u których wnioskowana technologia może być zastosowana lub komentarz stwierdzający zgodność wskazanej populacji z populacją z pkt 1 lit b? 	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
pkt 1 lit b	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku? 	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
pkt 1 lit c	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie rocznej liczebności populacji w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana? 	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy? 	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
§ 6. ust 1. pkt 1 i 2	<ul style="list-style-type: none"> tabelkę ze wskazaniem rocznej liczebności populacji o której mowa w § 6. ust 1. pkt 1 i 2 rozporządzenia (informacje dla każdego roku horyzontu czasowego w tym zakresie) 	TAK	w rozdziale 2.5.2.3.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentek w stanie klinicznym <u>wskazanym we wniosku</u>, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje? 	TAK	Rozdział 3.1.	-
pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentek <u>w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia <u>nie wyda decyzji o objęciu refundacją</u>, o której mowa wart. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa wart. 11 ust. 4 ustawy? 	TAK	Rozdział 3.2.	Prognoza opisana jako „scenariusz istniejący” lub <i>status quo</i>
	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii ww. prognozy? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 5	<ul style="list-style-type: none"> ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentek w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia <u>wyda decyzję o objęciu refundacją</u>, o której mowa wart. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa wart. 11 ust. 4 ustawy? 	TAK	Rozdział 3.2.	Prognoza opisana jako „nowy scenariusz”; założono pozytywną decyzję w ramach tego scenariusza
	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii ww. prognozy? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 6	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentek w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 (<u>różnica w całkowitych wydatkach na pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>)? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych związanych z refundacją ceny wnioskowanej technologii (<u>różnice w wydatkach na refundację ceny wnioskowanej technologii</u>)? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 7	<ul style="list-style-type: none"> <u>minimalny i maksymalny</u> wariant oszacowania, o którym mowa w pkt 6 – różnica pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 (<u>różnicy w całkowitych wydatkach na pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>)? 	TAK	Rozdziały 3.2. i 3.3.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	<ul style="list-style-type: none"> minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt 6 – różnica pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 w zakresie wydatków dotyczących refundacji ceny wnioskowanej technologii (<u>różnicy w wydatkach na refundację ceny wnioskowanej technologii</u>)? 	TAK	Rozdziały 3.2. i 3.3.	-
pkt 8	<ul style="list-style-type: none"> zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5; 	TAK	Rozdziały 2. i 3., podsumowanie w tabeli 13.	Szczegóły dotyczące danych wejściowych w analizie ekonomicznej
pkt 9	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5? 	TAK	Rozdział 2., podsumowanie w rozdziale 2.9.	Część informacji przedstawiona w analizie ekonomicznej (nie duplikowano przedstawionych informacji)
	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu? 	TAK	Rozdział 2.1.	-
pkt 10	<ul style="list-style-type: none"> dokument elektroniczny, umożliwiający <u>powtórzenie</u> wszystkich kalkulacji, w wyniku, których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt 4 i 5. oraz komentarz w raporcie stwierdzający obecność takiego dokumentu? 	TAK	Mowa o nim m.in. w rozdziale 2.5.	-
§ 6. ust 2.	Czy przeprowadzone oszacowania przeprowadzono w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 3. pkt 4.	Czy przeprowadzone oszacowania obejmują przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku od zajęcia zmiany wynikającej z wydania przez ministra właściwego do spraw zdrowia decyzji o objęciu refundacją?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 3. pkt 4.	Czy przeprowadzone oszacowania obejmują przewidywany przedział czasu nie krótszy niż 2 lata?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 6. ust 3.	Czy szacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonano na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2?	TAK	Rozdziały 2.5. i 2.8.	-
	Czy jeżeli nie było możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet zawiera <u>dotatkowy wariant</u> , w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane?	TAK	Rozdział 2.5.	-

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 wpływu na system ochrony zdrowia.



Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
§ 6. ust 1.	Czy opisano metody analizy w zakresie: rodzaju parametrów epidemiologicznych określających wielkość populacji (zapadalność vs. rozpowszechnienie), okresu generowania wyników zdrowotnych i kosztów (np. przesunięcie w czasie wynikające z takiego samego prawdopodobieństwa włączenia do obserwacji pacjentek), estymacji wyników BIA z uwzględnieniem wyników analizy ekonomicznej (wyniki w ujęciu populacyjnym na podstawie wyników modelowania kohortowego), jeżeli dotyczy?	TAK	Rozdziały 2.5., 2.6. i 2.8.	-
§ 6. ust 4.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-2 (wielkość populacji), przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 2.5.	
pkt 2	• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 2.5.	-
§ 6. ust 4.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 3 (aktualne wydatki), przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.1.	-
pkt 2	• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.1.	-
§ 6. ust 4.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5 (całkowite wydatki dla porównywanych prognoz) przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 2	• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.2.	-
§ 6. ust 4.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 6 i 7 (różnice w całkowitych wydatkach, różnice w wydatkach na refundację wnioskowanej technologii – wariant średni, minimalny, maksymalny) przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.2.-3.3.	-
pkt 2	• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.2.-3.3.	-
§ 6. ust 5.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy?	TAK	Rozdział 2.1.	-
§ 6. ust 6.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.	TAK	Rozdział 2.1.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
§ 3. pkt 7 i 9	Czy obliczenia przedstawione w analizie wpływu na budżet uwzględniają procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.4.	-
§ 3. pkt 7 i 9	Czy obliczenia przedstawione w analizie wpływu na budżet uwzględniają 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 komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.4.	-
§ 8.	Czy analiza zawiera:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji? 	TAK	Rozdział 12.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii? 	TAK	Rozdział 2.;	-
Część II. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)				
AWA	Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentek, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 2.5.2.	-
AWA	Czy uzasadniono wybór horyzontu czasowego?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.4. i 2.7.	Szczegóły przedstawiono w analizie ekonomicznej;
AWA	Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdziały 2.4. i 2.5.2.	-
AWA	Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Rozdziały 2.4. i 2.5.2.	-
AWA	Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Rozdział 2.5.2.	-
AWA	Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Rozdział 2.5.2.; 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 wpływu na system ochrony zdrowia.



Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
AWA	Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 2.1.	-
AWA	Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 2.1.	-
AWA	Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Rozdziały 2.9. i 3.3.-3.5.	Analiza wartości skrajnych + analiza wrażliwości
AWA	Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Rozdziały 2.7. i 3.5.	Szczegóły w analizie ekonomicznej
AWA	Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	TAK	Rozdział 9.	-
AWA	Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	-	Nie stwierdzono
AWA	Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	-	Nie stwierdzono
Część III. Dodatkowe pytania związane z oceną analizy opracowane m.in. na podstawie Wytycznych AOTM (wypełnia audytor/koordynator)				
5.1.1. W.AOTM	Czy zdefiniowano charakter populacji (otwarta/zamknięta) i czy przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia poszczególnych pacjentek z analizy wpływu na budżet (generowania raportowanych kosztów i efektów)?	TAK	Rozdziały 2.5. i 2.8.	-
5.1.1. W.AOTM	Czy w przypadku współpłacenia przedstawiono koszty ponoszone przez pacjenta, ich wartości średnie, a w uzasadnionych przypadkach także zakres?	TAK	Rozdział 2.2.	-
5.1.1. W.AOTM	Czy analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy świadczeniobiorcy lub przedstawiono komentarz argumentujący brak tej perspektywy?	TAK	Rozdział 2.2.	-
5.1.2. W.AOTM	Czy uwzględniono horyzont czasowy wystarczający do ustalenia równowagi na rynku lub obejmujący co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych?	TAK	Rozdział 2.3.	-
5.1.3. W.AOTM	Czy zdefiniowano punkt początkowy analizy wpływu na budżet i czy przedstawiono wyniki oceny wpływu wnioskowanej technologii na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej (podział horyzontu czasowego na okresy związane z planowanym budżetem płatnika publicznego)?	TAK	Rozdział 2.3.	-
5.1.3. W.AOTM	Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Rozdział 2.9.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
5.1.3. W.AOTM	Czy uwzględniono scenariusz przedstawiający aktualną praktykę („scenariusz istniejący”) oraz scenariusz przewidywany po wprowadzeniu nowej/usunięciu obecnie refundowanej technologii („scenariusz nowy”), koszty ww. scenariuszy oraz wyniki inkrementalne?	TAK	Rozdział 2.4.	-
5.1.4. W.AOTM	Czy uwzględniono źródła danych zgodne z opisem przedstawionym w rozdziale 5.1.4. Wytycznych oraz czy przedstawiono sposób ich wyszukiwania?	TAK	Rozdział 2.	-
5.1.5. W.AOTM	Czy wzięto pod uwagę możliwe zwiększenie liczebności populacji indukowane dostępnością nowej technologii na rynku?	TAK	Rozdziały 2.4., 2.5.	-
5.1.5. W.AOTM	Czy liczebność populacji oceniono poprzez: (1) określenie rozpowszechnienia rozważanego stanu chorobowego, (2) oszacowanie liczby osób, dla których istniałyby wskazania do zastosowania technologii, (3) oszacowanie pozycji rynkowej technologii w poszczególnych wskazaniach na podstawie spodziewanego odsetka populacji, który będzie używać rozważanej technologii, w zestawieniu z częścią populacji, która będzie używać technologii opcjonalnych w danym wskazaniu?	TAK	Rozdziały 2.5. i 2.8.	-
5.1.5. W.AOTM	Czy skonstruowano alternatywne warianty do oceny liczebności populacji?	TAK	Rozdział 2.5.2.	-
5.1.6. W.AOTM	Czy opisano i uzasadniono założenia dotyczące „scenariusza istniejącego” oraz „scenariusza nowego”?	TAK	Rozdział 2.4.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy zostało przeanalizowane stwierdzenie, że skalkulowane wydatki będą zauważalne w rzeczywistej praktyce?	TAK	Rozdział 3.2.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy przedstawiono wyniki oceny zużycia poszczególnych świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie?	TAK	Rozdział 3. i 4.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy nie uwzględniono dyskontowania wraz z komentarzem uzasadniającym to podejście?	TAK	Rozdział 2.7.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy w ocenie kosztów całkowitych uwzględniono: wydatki związane z ocenianą technologią, koszt dodatkowych nakładów w systemie ochrony zdrowia związanych z wdrożeniem ocenianej technologii, zmniejszenie nakładów związanych ze zmniejszonym stosowaniem dotychczasowych technologii w przypadku przejścia na ocenianą technologię, zmniejszenie kosztów związanych z oszczędnościami w zakresie innych świadczeń (np. redukcją hospitalizacji)?	TAK	Rozdziały 2.6., 2.7.	-
- W.AOTM	Czy przedstawiono komentarz związany z opisem warunków wprowadzenia wnioskowanej technologii i związanych z tym kosztów (potrzeba przeszkolenia personelu, opracowania nowych wytycznych klinicznych bądź zmiany zasad diagnostyki)?	TAK	Rozdział 6.	-

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 wpływu na system ochrony zdrowia.



Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
- W.AOTM	Czy przedstawiono wpływ rozważanej decyzji na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych (wydatki publiczne w sektorach innych niż ochrona zdrowia)?	TAK	Rozdział 6.	-
Czy przeanalizowano aspekty etyczne i społeczne rozważanej decyzji, w zakresie:				
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> kosztów lub wyników zdrowotnych dotyczących osób innych niż w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (wpływy zewnętrzne)? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> faworyzowania niektórych grup pacjentek na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> równego dostępu do wnioskowanej technologii przy jednakowych potrzebach? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> zakresu korzyści w odniesieniu do wielkości populacji (duża korzyść dla wąskiej grupy osób; korzyść mała, ale powszechna)? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> niezaspokojonych dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> odpowiedzi dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> generowania problemów społecznych (tj. poziomu satysfakcji pacjentek z otrzymywanej opieki medycznej, akceptacji postępowania przez poszczególnych chorych, stygmatyzacji, lęku, dylematów moralnych, problemów dotyczących płci, problemów rodzinnych) 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> braku sprzeczności rozważanej decyzji z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach w wyniku podjęcia rozważanej decyzji? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> oddziaływania rozważanej decyzji na prawa pacjenta lub prawa człowieka? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> szczególnego podejścia do pacjenta, tj. konieczności szczególnego informowania pacjenta/opiekuna, potrzeby zapewnienia pacjentowi prawa do poszanowania godności i intymności oraz tajemnicy informacji z nim związanych oraz potrzeby uwzględniania indywidualnych preferencji, po przedstawieniu choremu/opiekunowi informacji w zakresie określonym w prawie? 	TAK	Rozdział 6. i 7.	-
5.2. W.AOTM	Czy podsumowanie analizy wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono w oparciu o analizę SWOT?	Nie dotyczy	-	-
5.3. W.AOTM	Czy przedstawiono wnioski odnoszące się do celu analizy i będące bezpośrednio związane z uzyskanymi wynikami?	TAK	Rozdział 10.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
5.1.10. W.AOTM	Czy przedstawiono dyskusję, w tym omówienie ograniczeń analizy?	TAK	Rozdział 8. i 9.	-

^a 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; ^b numer rozdziału, tabeli, wykresu i/albo strony umożliwiający identyfikację fragmentu(ów) analizy odnoszącego(ych) się do wskazanego zagadnienia