



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Voydeya (danikopan)
w ramach programu lekowego
„Leczenie chorych z nocną napadową
hemoglobinurią (PNH) (ICD-10 D59.5)”

Analiza weryfikacyjna

nr OT.423.1.1.2025

Data ukończenia: 19.03.2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Alexion Europe SAS).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Alexion Europe SAS

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Alexion Europe SAS, Amgen Technology (Ireland) UC, Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Alexion Europe SAS, Amgen Technology (Ireland) UC, Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASMR	kliniczna wartość dodana leku (fr. Amélioration du service medical rendu)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
bd	brak danych
C5i	inhibitor/y składowej C5 układu dopełniacza
CD	cena detaliczna
CDA-AMC	Canada's Drug Agency (dawniej CADTH)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CZN	cena zbytu netto
DAN	danikopan (technologia wnioskowana)
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EKU	ekulizumab
EVH	hemoliza pozanaczyniowa/zewnątrznaczyniowa
FACIT-F	kwestionariusz służący ocenie nasilenia zmęczenia towarzyszącego chorobom przewlekłym (ang. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
G-Ba	Der Gemeinsamer Bundesausschuss
GGN	góma granica normy
HAS	Haute Autorité de Santé
Hgb	stężenie hemoglobiny
HR	hazard względny
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
KK/KW	konsultant krajowy/a / konsultant wojewódzki/a
LDH	dehydrogenaza mleczanowa
LY	lata życia (ang. life years)
MAIC	skorygowane porównanie pośrednie (ang. Matching-adjusted indirect comparison)
MCID	minimalna klinicznie istotna różnica
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N/O	nie osiągnięto
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PEG	pegcetakoplan

PKB	produkt krajowy brutto
PNH	nocna napadowa hemoglobinuria (ang. paroxysmal nocturnal hemoglobinuria)
PL	program lekowy
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RAW	rawulizumab
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2023 r., poz. 545)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2023 r., poz. 2345)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SMC	Scottish Medicines Consortium
TEAE	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. treatment emergent adverse events)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji (UoR)	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146 z późn. zm.).
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji.....	11
3.2. Problem zdrowotny.....	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej.....	13
3.3.1. Liczebność populacji wg danych NFZ	13
3.3.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	18
3.5. Refundowane technologie medyczne	20
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	21
4. Ocena analizy klinicznej	22
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	22
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia.....	22
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania.....	22
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.....	23
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	28
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	28
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności dla danikopanu vs inhibitory C5	28
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla danikopanu vs inhibitory C5	34
4.2.1.3. Wyniki porównania pośredniego (MAIC) dla danikopanu vs pegcetakoplan.....	35
4.2.1.4. Wyniki dodatkowe dla skuteczności i bezpieczeństwa danikopanu – badania o niższej wiarygodności	38
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł.....	40
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	40
5. Ocena analizy ekonomicznej	43

5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	43
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	43
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	44
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	44
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	44
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	44
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	44
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	45
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	46
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu.....	46
5.3.3.	Ocena walidacji.....	46
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	46
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	47
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	47
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	47
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	47
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	48
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	49
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	50
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	50
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	50
7.	Uwagi do zapisów programu lekowego	52
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	53
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	56
10.	Kluczowe informacje i wnioski	57
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	62
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	63
13.	Źródła.....	64

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 10.01.2025 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.3527.2024.10.RBO
PLR.4500.3528.2024.8.RBO

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Voydeya (danikopan), 50 mg / 100 mg 90 tabl. powlekanych, GTIN 05391527740919;
 - Voydeya (danikopan), 100 mg 180 tabl. powlekanych, GTIN 05391527740902.
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Voydeya (danikopan), 50 mg / 100 mg 90 tabl. powlekanych:
 - Voydeya (danikopan), 100 mg 180 tabl. powlekanych:
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny/wnioskodawca:

Alexion Europe SAS
103-105, rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
Francja

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 10.01.2025 r., znak PLR.4500.3527.2024.10.RBO / PLR.4500.3528.2024.8.RBO (data wpływu do AOTMiT 10.01.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12.05.2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Voydeya (danikopan) 50 mg/100 mg 90 tabl. powlekanych, GTIN 05391527740919 oraz 100 mg 180 tabl. powlekanych, GTIN 05391527740902, w ramach programu lekowego B.96 „Leczenie chorych z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) (ICD-10 D59.5)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 20.02.2025 r. (dostarczenie wnioskodawcy – 20.02.2025 r.), znak OT.423.1.1.2025.12.PG. Wnioskodawca przekazał uzupełnienia w dniu 06.03.2025 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. 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, Centrum HTA, Kraków, wrzesień 2024
- Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań. 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, Centrum HTA, Kraków, wrzesień 2024
- Analiza ekonomiczna. 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, Centrum HTA, Kraków, wrzesień 2024
- Analiza wpływu na budżet. 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, Centrum HTA, Kraków, wrzesień 2024
- Odpowiedzi na uwagi do analiz HTA z dnia 6 marca 2025 r. względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r., przekazanych w piśmie Prezesa AOTMiT nr OT.423.1.1.2025.12.PG
- Aktualizacja i uzupełnienie danych klinicznych do raportu HTA dla produktu leczniczego Voydeya (danikopan) wraz z aktualizacją modelu ekonomicznego, Centrum HTA, Kraków, luty 2025

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	<ul style="list-style-type: none"> Voydeya (danikopan), 50 mg / 100 mg 90 tabl. powlekanych, GTIN 05391527740919; Voydeya (danikopan), 100 mg 180 tabl. powlekanych, GTIN 05391527740902.
Kod ATC	L04AJ09 – leki immunosupresyjne, inhibitory dopełniacza
Substancja czynna	danikopan
Droga podania	doustna
Dawkowanie	Zalecana dawka początkowa to 150 mg trzy razy na dobę, podawane doustnie w odstępie około 8 godzin (+/- 2 godz.). Dawkę można zwiększyć do 200 mg trzy razy na dobę po co najmniej 4 tyg. leczenia w zależności od odpowiedzi klinicznej.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Danikopan wiąże się odwracalnie z czynnikiem D dopełniacza (ang. factor D, FD) i działa jako selektywny inhibitor funkcji FD. Hamując FD, danikopan selektywnie blokuje aktywację alternatywnego szlaku dopełniacza (ang. alternative pathway, AP), co prowadzi do zapobiegania wytwarzaniu wielu efektorów, w tym fragmentów C3, po aktywacji AP. Pozostałe 2 szlaki dopełniacza (klasyczny i lektynowy) pozostają aktywne. Hamujący wpływ danikopanu na aktywację AP blokuje odkładanie się fragmentów C3 na czerwonych krwinkach pacjentów z PNH; takie odkładanie się jest kluczową przyczyną hemolizy zewnątrzkrwinkowej (ang. extravascular haemolysis, EVH), która u małej podgrupy pacjentów z PNH leczonych inhibitorem C5 może stać się istotną klinicznie. Utrzymanie procesu hamowania C5 kontroluje zagrażające życiu patofizjologiczne konsekwencje końcowej fazy aktywacji dopełniacza leżącej u podstaw PNH.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego „Leczenie chorych z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) (ICD-10 D59.5)
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p><u>Leczenie danikopaniem w skojarzeniu z rawulizumabem lub ekulizumabem</u></p> <p>Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> zdiagnozowana nocna napadowa hemoglobinuria z obecnością klonu PNH >1% oznaczonego w badaniu cytometrii przepływowej przy kwalifikacji do leczenia rawulizumabem lub ekulizumabem; wiek ≥ 18 lat; obecność resztkowej niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów, którzy przez co najmniej 3 ostatnie miesiące leczenia byli rawulizumabem lub ekulizumabem; nieobecność niewyleczonego zakażenia wywołanego przez bakterie otoczkowe, w tym <i>Neisseria meningitidis</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i> i <i>Haemophilus influenzae</i>; wykonanie obowiązkowego szczepienia przeciw <i>Neisseria meningitidis</i> (o ile wymagane jest powtórzenie kolejnego szczepienia), w przypadku konieczności wdrożenia leczenia przed upływem 2 tygodni po wykonaniu szczepień - profilaktyka antybiotykowa przez okres 2 tygodni od momentu zaszczepienia; w przypadku kobiet oraz poddanych leczeniu mężczyzn będących partnerami kobiet w wieku rozrodczym wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z aktualną ChPL leku, którym odbywa się leczenie w programie lekowym; nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; brak przeciwwskazań do stosowania określonej w aktualnej ChPL substancji czynnej ujętej w programie lekowym. <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p>

Określenie czasu leczenia w programie	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia. Zespół koordynacyjny ds. Leczenia Nocnej Napadowej Hemoglobinurii podejmuje decyzje o możliwości czasowego przerwania profilaktycznego leczenia danikopaniem w skojarzeniu z rawulizumabem lub ekulizumabem po 6 mies. leczenia u chorych z niższym ryzykiem nawrotu choroby, u których uzyskano remisję objawów i powrót prawidłowej funkcji narządów wewnętrznych. Zawieszenie leczenia w każdym czasie wymaga zgłoszenia przez ośrodek leczący i akceptacji przez Zespół koordynacyjny ds. Leczenia Nocnej Napadowej Hemoglobinurii. W przypadku przerwania leczenia dawkę danikopanu należy zmniejszać w ciągu 6 dni aż do całkowitego odstawienia produktu leczniczego zgodnie z ChPL. Chorzy, u których konieczne jest ponowne włączenie leczenia po decyzji Zespołu koordynacyjnego ds. Nocnej Napadowej Hemoglobinurii będą ponownie włączani do podawania danikopanu w skojarzeniu z rawulizumabem lub ekulizumabem na podstawie zgłoszenia lekarza prowadzącego do elektronicznego systemu monitorowania programów lekowych.
---------------------------------------	--

Źródło: ChPL Voydeya; projekt programu lekowego MZ

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 kwietnia 2024 r. Lek ten został objęty programem PRiority MEDicines (PRIME) EMA, który zapewnia wczesne i wzmożone wsparcie naukowe oraz regulacyjne dla obiecujących leków adresujących niezaspokojone potrzeby medyczne.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Voydeya jest wskazany jako lek dodatkowy do stosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (ang. paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna.
Status leku sierocego	TAK
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. periodic safety update reports, PSURs). Lek oznaczony „▼” w ulotce informacyjnej produktu, tj. objęty dodatkowym monitorowaniem przez EMA. Zasadniczo jest to spowodowane mniejszą liczbą dostępnych informacji o danym leku w porównaniu z innymi lekami, na przykład ze względu na to, że jest on nowy na rynku lub dane dotyczące jego długotrwałego stosowania są ograniczone. Nie oznacza to jednak, że lek jest niebezpieczny.

Źródło: ChPL Voydeya, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/voydeya> [dostęp 03.03.2025]

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Voydeya (danikopan) nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek dostępny w ramach istniejącego programu lekowego B.96
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	nowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Wnioskodawca nie proponuje RSS

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej oraz poziom odpłatności prawidłowe. Treść wskazania zgodna z ostatecznie zweryfikowanymi analizami.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Nocna napadowa hemoglobinuria (ang. paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH; ICD-10 D59.5) jest rzadką, klonalną chorobą układu krwiotwórczego, wynikającą z nabytej mutacji somatycznej genu PIGA. PNH manifestuje się zależną od układu dopełniacza hemolizą wewnątrz- i zewnątrznaczyniową. Nieprawidłowości dotyczą wszystkich linii komórek krwiotwórczych i skutkują niedokrwistością hemolityczną, niewydolnością szpiku oraz zakrzepicą żylną i tętniczą.

Etiopatogeneza, obraz kliniczny i rokowanie

Skutkiem mutacji w genie PIGA jest nieprawidłowa synteza glikozylofosfatydyloinozytoli, co uniemożliwia prawidłowe kotwiczenie na błonie plazmatycznej erytrocytów białek, w tym CD55 i CD59, regulujących działanie dopełniacza. Mechanizm PNH polega na chronicznej, zależnej od układu dopełniacza hemolizie krwinek. Brak CD55 prowadzi do nadmiernego opłaszczania erytrocytów przez fragmenty dopełniacza; komórki te są następnie wychwytywane przez układ siateczkowo-śródbłonkowy i podlegają hemolizie zewnątrznaczyniowej (EVH). Niedobór CD59, inhibitora powstawania kompleksu atakującego błonę, skutkuje hemolizą wewnątrznaczyniową (IVH, notowaną u ok. 25% pacjentów). IVH wbrew nazwie choroby zachodzi w jej przebiegu stale i nie jest procesem napadowym. Zaburzenia dotyczą także nieprawidłowej aktywacji granulocytów, komórek śródbłonka naczyń krwionośnych oraz płytek krwi, które agregują, tworząc zakrzepy. Będące skutkiem hemolizy niedokrwienie manifestuje się wielorako, najczęściej anemią, zakrzepicą, zmęczeniem, bólami głowy oraz dystonią mięśni gładkich. Występujące w PNH hemoglobinuria i hemosydenuria mogą skutkować niedoborem żelaza. Powikłaniami narządowymi PNH są przewlekła choroba nerek oraz nadciśnienie płucne, bóle głowy czy zaburzenia erekcji. Skutkiem zakrzepicy naczyń wątrobowych może być zespół Budda-Chiariego, prowadzący potencjalnie do ciężkiej niewydolności wątroby. Współistniejące u części chorych zespoły niewydolności szpiku mogą rozwinąć się do niedokrwistości anaplastycznej lub zespołów mielodysplastycznych. Wyróżnić można trzy postaci kliniczne PNH: klasyczną (populacja komórek z defektem > 50% granulocytów, aktywna hemoliza wewnątrznaczyniowa, epizody hemoglobinurii), PNH w przebiegu zaburzeń szpiku kostnego (populacja klonu < 50%, niższe nasilenie hemolizy, cytopenia wtórna do choroby podstawowej), postać subkliniczna (populacja klonu mniejsza niż 25%, najczęściej poniżej 1%, brak objawowej hemolizy, różnego stopnia niewydolność szpiku). Średni czas przeżycia z PNH wynosi ok. 15 lat. Najczęstszą przyczyną zgonu chorych jest zakrzepica; w ciągu 5 lat od diagnozy umiera ok. 35% pacjentów.

Leczenie

Jedyną metodą leczenia przyczynowego jest allogeniczny przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych. Jest to jednak terapia obciążająca pacjenta, obarczona wysokim ryzykiem infekcji i ostrej postaci choroby przeszczep przeciw gospodarzowi. W praktyce klinicznej przeszczepowi poddaje się znikomy odsetek pacjentów. Leczenie z wyboru polega na hamowaniu aktywacji układu dopełniacza na poziomie składnika C3 (pegcetakoplan – pegylowany polipeptyd) lub C5 (ekulizumab i rawulizumab – przeciwciała monoklonalne). Do 35% pacjentów leczonych ekulizumabem lub rawulizumabem nadal wymaga transfuzji z uwagi na hamowanie tylko jednej ze ścieżek prowadzących od hemolizy. Podejście terapeutyczne zakładające jednoczesne wdrożenie inhibitorów składnika C3 i C5 może poprawić stan pacjenta i zmniejszyć częstotliwość interwencji, w tym przetoczeń krwinek czerwonych. Leczenie polegające na hamowaniu działania układu dopełniacza może prowadzić do istotnego obniżenia odporności i niesie ze sobą zwiększoną podatność na zakażenia bakteriami otoczkowymi, przede wszystkim *Neisseria meningitidis*. Niezaszczenie przeciw tej bakterii jest przeciwwskazaniem do leczenia rawulizumabem i ekulizumabem. Włączenie terapii ekulizumabem zwiększa ogólne przeżycie niemal do poziomu osób zdrowych. Terapia kortykosteroidami może obniżyć natężenie hemolizy, jednak ich długoterminowa skuteczność nie jest potwierdzona, a skutki uboczne ograniczają zasadność ich stosowania. Leczenie objawowe polega na minimalizowaniu skutków niedokrwistości za pomocą suplementacji żelaza i kwasu foliowego oraz przetoczeń preparatów krwinek czerwonych. Przebiecie ostrego epizodu zakrzepowo-zatorowego, leczonego fibrynolitycznie, wymaga dożywotniej terapii przeciwzakrzepowej.

Epidemiologia

PNH jest chorobą ultrazadką; szacuje się, że dotyczy 1,3-16 milionów pacjentów na całym świecie. Chorobę rozpoznaje się w każdym wieku, najczęściej między 25 a 45 rokiem życia. Rocznie w Polsce diagnozuje się ok. 20 nowych przypadków. Różnorodność objawów utrudnia i opóźnia diagnozę – szczególnie w przypadkach objawiających się podobnie do ostrych chorób chirurgicznych jamy brzusznej. Wskazuje się na duży stopień niedodiagnozowania nocnej napadowej hemoglobinurii.

Źródło: Boguradzki 2017, Interna Szczeklika 2023, Piekarska 2020

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

3.3.1. Liczebność populacji wg danych NFZ

W 2024 r. (dane do czerwca) w programie B.96 leczono 57 pacjentów ekulizumabem, 65 rawulizumabem i 15 pegcetakoplanem. W 2023 r. w programie leczono odpowiednio 75, 9 i 6 pacjentów. We wcześniejszych latach refundowany był jedynie ekulizumab. Wydatki na substancje czynne w programie wyniosły 77,55 mln zł w 2023 r. i 45,95 mln zł do czerwca 2024 r.

W latach 2018-2024 w programie leczono łącznie 110 pacjentów.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Liczba pacjentów leczonych w ramach PL B.96 wg danych NFZ

Substancja czynna	2018	2019	2020	2021	2022	2023	I-VI 2024
ekulizumab	21	45	60	59	64	75	57
rawulizumab	-	-	-	-	-	9	65
pegcetakoplan	-	-	-	-	-	6	15
Unikalna l. pacjentów	21	45	60	59	64	77	88
Kwota refundacji [zł]	11 413 710	43 769 745	61 455 100	69 656 993	67 287 783	77 551 749	45 950 844

3.3.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac analitycznych wystąpiono z prośbą o opinię do sześciu ekspertów klinicznych oraz jednego przedstawiciela organizacji pacjenckiej „Jedni na Milion” – Stowarzyszenie Pacjentów z PNH. Otrzymano trzy odpowiedzi od przedstawicieli organizacji pacjenckiej „Jedni na Milion” – Ilony Roszkowskiej-Rzemienieckiej, Konsultanta Wojewódzkiego w dz. hematologii – prof. Marka Husa oraz Zastępcy Kierownika Oddziału Hematologii w Krakowie – dr Patrycji Mensah-Glanowskiej.

Zarówno KW w dz. hematologii, jak i przedstawicielka organizacji pacjenckiej szacują, że danikopan w wyniku refundacji mógłby być stosowany u blisko 45-50% chorych (zakres: 20-60 pacjentów). Jedyne dr Mensah-Glanowska szacuje nieznacznie mniejszy odsetek, tj. 20-30% w zależności od dostępności kolejnych inhibitorów jak np. iptakopan. Z problemem PNH zmagają się obecnie ok. 150 osób w Polsce, natomiast mając na uwadze, że choroba ta jest ultrazadką, zapadalność jest na niskim poziomie (rocznie 1-2 osoby na 1 mln populacji).

Tabela 5. Podsumowanie opinii eksperckich w zakresie liczebności populacji wnioskowanej

Ekspert kliniczny	Obecna liczba chorych we wnioskowanym wskazaniu, w Polsce	Zapadalność	Pacjenci, u których danikopan byłby stosowany w wyniku refundacji	Źródło informacji
prof. Marek Hus KW w dz. hematologii	20-30 % leczonych pacjentów	Do ok. 10 nowych pacjentów rocznie z utrzymującą się resztkową niedokrwistością hemolityczną	Ok. 45-50% nowych pacjentów z utrzymującą się resztkową niedokrwistością hemolityczną	Szacunki własne
Ilona Roszkowska-Rzemieniecka „Jedni na Milion” – Stowarzyszenie Pacjentów z PNH	150	1-2 / 1 000 000	49% chorych przyjmujących inhibitor C5 z obniżonym poziomem Hgb: szacunkowo obecnie 20-60 osób	Szacunki pochodzące z VII Spotkania Rady Ekspertów ds. Chorób Rzadkich Medycznej Racji Stanu 2023 ^a
dr Patrycja Mensah-Glanowska Zastępca Kierownika Oddziału Hematologii ^b	Ok. 150 chorych leczonych inhibitorami dopełniacza (znacznie większą grupę chorych stanowią pacjenci, u których wykrywany jest klon PNH i są obserwowani)	Ok. 20 rozpoznań PNH wymagających terapii inhibitorami dopełniacza	20-30% chorych zależnie od dostępności kolejnych inhibitorów, w tym iptakopanu i krowalimabu	Szacunki własne

a) <https://hemostaza.edu.pl/aktualnosci/news/id/779-vii-spotkanie-rady-ekspertow-ds-chorob-rzadkich-medycznej-racji-stanu-2-marca-2023-godz-11-00> [dostęp 14.03.2025]

b) Szpital Uniwersytecki w Krakowie – Oddział Kliniczny Hematologii i Chorób Wewnętrznych Hgb. hemoglobina; KW, Konsultant Wojewódzki

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>)
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) <http://www.pthit.pl/>;
- British Society for Haematology (BSH) <https://b-s-h.org.uk/>;
- American Society of Hematology (ASH), <https://ashpublications.org/>.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, PNH, guidelines, management, recommendations, consensus, statement, treatment*. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 27.02.2025 r.

Do niniejszej analizy włączono najnowsze zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej. Odnaleziono niemieckie wytyczne DGHO z 2024 roku, międzynarodowy konsensus ekspertów z 2024 roku oraz konsensus ekspertów z Europy Centralnej z 2023 roku. Za standard postępowania w przypadku wnioskowanego wskazania, wytyczne wskazują stosowanie ekulizumabu i rawulizumabu. Wśród nowych terapii wymienia się inhibitory proksymalne dopełniacza, w tym danikopan, iptakopan, pegcetakoplan. Dodatkowo dostępną formą leczenia jest allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT).

Należy mieć na uwadze, że w dn. 19.04.2024 EMA wydała decyzję o dopuszczeniu do obrotu wnioskowanej terapii. W związku z powyższym wytyczne sprzed 2024 roku nie uwzględniały danikopanu jako leczenia rekomendowanego.

Szczegółowe informacje znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
DGHO 2024 (Niemcy)	<p>Wytyczne leczenia nocnej napadowej hemoglobinurii Jako terapię wspomagającą w wytycznych wymienia się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przetoczenie kkcż; • suplementację kwasem foliowym, ewentualnie witaminą B12; • kontrolowaną suplementację żelazem; • wczesną i konsekwentną antybiotykoterapię w przypadku wystąpienia zakażeń bakteryjnych; • wystarczające nawodnienie w kontekście krytycznej hemolizy; • leczenie antykoagulacyjne; • terapię immunosupresyjną. <p>Jako terapię leczniczą wytyczne podkreślają rolę allo-HSCT w przypadku PNH współistniejącej z ciężką niedokrwistością aplastyczną.</p> <p><u>Hamowanie składowej C5 dopełniacza przez krowalizumab, ekulizumab lub rawulizumab</u> Humanizowane przeciwciała monoklonalne, ekulizumab, rawulizumab i krowalizumab wiążą czynnik C5 dopełniacza, zapobiegają jego rozszczepieniu na fragmenty C5a i C5b, a tym samym blokują późniejsze tworzenie końcowego kompleksu dopełniacza. W przypadku leczenia tymi lekami konieczne jest jednoczesne szczepienie przeciwko meningokokom.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ekulizumab należy stosować przede wszystkim w przypadku powikłań, takich jak konieczność przetoczeń krwi z powodu hemolizy, po wystąpieniu zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, niewydolności nerek związanej z PNH i innych poważnych objawów związanych z PNH. • Rawulizumab od 2019 został zatwierdzony do leczenia hemolizy u pacjentów z PNH, jeśli jeden lub więcej objawów klinicznych wskazuje na wysoką aktywność choroby, a u pacjentów, którzy są klinicznie stabilni po co najmniej 6 miesiącach leczenia ekulizumabem. • Krowalizumab został zatwierdzony w leczeniu PNH w 2024 r. Krowalizumab jest wskazany u pacjentów z objawową hemolizą i objawami klinicznymi wskazującymi na dużą aktywność choroby oraz u pacjentów, których stan kliniczny jest stabilny po leczeniu inhibitorem dopełniacza C5 przez co najmniej 6 miesięcy. <p><u>Inhibitory proksymalne dopełniacza</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Danikopan został zatwierdzony do leczenia pacjentów z PNH w kwietniu 2024 r. jako lek uzupełniający do ekulizumabu i rawulizumabu, które powodują resztkową niedokrwistość

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>hemolityczną w warunkach zahamowania terminalnej fazy dopełniacza.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Iptakopan został zatwierdzony do leczenia hemolitycznej PNH od 1 czerwca 2024 r. Ze względu na farmakokinetykę iptakopanu i bardzo korzystną farmakokinetykę, badanie rejestracyjne fazy III APPLY zaprojektowano bez jednoczesnego podawania inhibitora końcowego. • Pegcetakoplan jest bezpośrednim inhibitorem C3 i C3b. EMA zatwierdziła pegcetakoplan w przypadku pacjentów, którzy byli poddani inhibicji składowej C5 dopełniacza przez co najmniej 3 miesiące i mieli objawową niedokrwistość, która rozwinęła się z powodu hemolizy pozanaczyniowej. W międzyczasie wskazanie rozszerzono o pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymywali leczenia. <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i></p>
<p>Dingli 2024 (USA, Europa) Sponsor: Novartis Pharmaceutical Corporation</p>	<p>Konsensus 13 ekspertów dotyczący postępowania w przypadku farmakodynamicznego przełomu hemolitycznego (BTH, ang. breakthrough-hemolysis) w leczonej napadowej nocnej hemoglobinurii. Dziewięcioro z ekspertów pochodziło ze Stanów Zjednoczonych, czterech z Europy (z Anglii, Francji i dwoje z Niemiec).</p> <p>W wytycznych wymieniono następujące inhibitory dopełniacza, które mogą być stosowane ogólnie w leczeniu PNH:</p> <ul style="list-style-type: none"> • końcowe (tj. inhibitory C5; ekulizumab, rawulizumab); • proksymalne (tj. danikopan, iptakopan, pegcetakoplan). <p>Poniżej przedstawiono zalecenia dotyczące dawkowania inhibitorów dopełniacza podczas przełomu hemolitycznego (BTH), w zależności od poziomu obniżenia stężenia hemoglobiny:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ $\geq 1,5$–$< 2,5$ g/dL <ul style="list-style-type: none"> • Inhibitory C5 (ekulizumab, rawulizumab): <ul style="list-style-type: none"> - jeśli BTH wystąpiło na początku przerwy między dawkami (np. w pierwszej połowie przerwy między dawkami) lub jeśli nie powoduje żadnych objawów, należy utrzymać bieżący schemat dawkowania; - w przypadku wystąpienia BTH na późnym etapie przerwy między dawkami (np. w drugiej połowie przerwy w dawkowaniu) i wystąpienia spłycaenia oddechu, bólu w klatce piersiowej lub bólu brzucha, należy skrócić odstępy w dawkowaniu terminalnego inhibitora dopełniacza (tj. podać tę samą dawkę¹ wcześniej); - nie należy dodawać inhibitora proksymalnego, ponieważ obecnie nie ma danych pozwalających określić jego przydatność. • Inhibitory proksymalne (tj. danikopan, iptakopan, pegcetakoplan): <ul style="list-style-type: none"> - jeżeli nie występują objawy, należy zachować aktualny schemat dawkowania; - w przypadku objawów innych niż spłycaenia oddechu, ból w klatce piersiowej lub ból brzucha, należy rozważyć dodanie dawki proksymalnego inhibitora dopełniacza, jeśli jest to wskazane klinicznie; - w przypadku skrócenia oddechu, bólu w klatce piersiowej lub brzucha i nasilającego się stanu wzmacniającego dopełniacz, tzn. CAC (ang. <i>complement amplifying condition</i>), powodowane przez np. zakażenie, szczepienie lub zabieg chirurgiczny, należy najpierw spróbować dodać dawkę inhibitora dopełniacza proksymalnego. Jeżeli dodanie dawki proksymalnego inhibitora dopełniacza okazało się nieskuteczne (brak poprawy objawów przedmiotowych i/lub podmiotowych hemolizy w ciągu 24–48 godzin), należy zastosować końcowy inhibitor dopełniacza². ○ $\geq 2,5$–< 4 g/dL <ul style="list-style-type: none"> • Inhibitory C5 (ekulizumab, rawulizumab): <ul style="list-style-type: none"> - jeśli BTH wystąpiło na początku przerwy między dawkami należy rozważyć utrzymanie bieżącego schematu dawkowania; - w przypadku wystąpienia BTH na późnym etapie przerwy między dawkami należy skrócić odstępy w dawkowaniu terminalnego inhibitora dopełniacza³ • Inhibitory proksymalne (tj. danikopan, iptakopan, pegcetakoplan): <ul style="list-style-type: none"> - najpierw spróbuj dodać dawkę inhibitora proksymalnego dopełniacza³; - jeśli dodanie dawki inhibitora proksymalnego dopełniacza okazało się nieskuteczne (brak poprawy objawów przedmiotowych i/lub podmiotowych hemolizy w ciągu 24–48 godzin), a u pacjenta występuje skrócenie oddechu, ból w klatce piersiowej lub ból brzucha oraz pogarszający się CAC, należy zastosować terminalny inhibitor dopełniacza²; ○ ≥ 4 g/dL <ul style="list-style-type: none"> • Inhibitory C5 (ekulizumab, rawulizumab): <ul style="list-style-type: none"> - należy skrócić odstępy między dawkami końcowego inhibitora dopełniacza⁴; • Inhibitory proksymalne (tj. danikopan, iptakopan, pegcetakoplan): <ul style="list-style-type: none"> - najpierw należy dodać dawkę inhibitora dopełniacza proksymalnego; - jeżeli dodanie dawki proksymalnego inhibitora dopełniacza okazało się nieskuteczne, należy zastosować końcowy inhibitor dopełniacza^{2, 3} <p>¹ obejmuje podawanie ekulizumabu, jeśli pacjent przyjmuje rawulizumab; ² w chwili publikacji brakuje danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tego zalecenia, zwłaszcza w przypadku jego wielokrotnego stosowania.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>³ można rozważyć, jeśli pacjent ma objawy inne niż duszności, ból w klatce piersiowej lub ból brzucha, a CAC stabilizuje się lub poprawia,</p> <p>⁴ można rozważyć na wczesnym etapie okresu dawkowania końcowego inhibitora dopełniacza, a CAC stabilizuje się lub poprawia.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i></p>
Badó 2023 (Europa)	<p>Konsensus ekspertów z Europy Centralnej dotyczący hamowania układu dopełniacza w PNH.</p> <p>W skład eksperckiego panelu konsultacyjnego weszło 11 hematologów z 9 krajów Europy Środkowej (Bułgaria, Chorwacja, Czechy, Węgry, Polska, Rumunia, Rosja, Słowacja i Słowenia), wykonujących zawód specjalisty hematologii od 5 do 30 lat.</p> <p>U pacjentów, u których występują klasyczne objawy PNH wskazujące na wysoką aktywność choroby, niezależnie od historii przetoczeń i ze stężeniem LDH $\geq 1,5$ górnej granicy normy (GGN), zaleca się leczenie inhibitorem C5 [standardowym leczeniem (SOC) ekulizumabem lub rawulizumabem].</p> <p>Pacjenci ze znacznym klonem PNH (> 50% granulocytów PNH), hemolizą wewnątrznaczyniową (znaczne podwyższenie poziomu LDH $\geq 1,5$ GGN) i odpowiednią rezerwą szpiku kostnego (duża liczba retikulocytów) najprawdopodobniej odniosą korzyść z leczenia inhibitorami C5.</p> <p>Allo-HCT jest jedyną metodą prowadzącą potencjalnie do wyleczenia, ale nie jest zalecana jako terapia początkowa, z wyjątkiem przypadku PNH związanego z niewydolnością szpiku kostnego. Nie zaleca się stosowania u pacjentów z PNH i powikłaniami zakrzepowymi. Ze względu na ryzyko zachorowalności i śmiertelności związanej z przeszczepieniem allo-HCT należy rozważać jedynie w wybranych grupach pacjentów.</p> <p>U pacjentów z niewydolnością szpiku kostnego, u których występuje znaczny rozmiar klonu PNH i aktywna hemoliza, zaleca się leczenie inhibitorem C5 (standard terapii).</p> <p>Poniżej przedstawiono zalecenia dotyczące zmiany terapii inhibitorem C5 na C3 w specjalnych populacjach pacjentów z PNH.</p> <ul style="list-style-type: none"> o Pacjenci z przelomową hemolizą wewnątrznaczyniową podczas regularnego leczenia inhibitorem C5 przez ≥ 3 miesiące: <ul style="list-style-type: none"> - należy rozważyć badanie kliniczne, jeśli jest dostępne; - w przypadku nawrotu farmakokinetycznego przelomu hemolitycznego (zwykle u 10,0–15,0% pacjentów) należy rozważyć badanie kliniczne; alternatywnie zwiększyć dawkę ekulizumabu do 1200 mg lub zmniejszyć odstęp między dawkami do 10 dni; - alternatywnie zmienić leczenie na rawulizumab; - alternatywnie zmienić leczenie na pegcetakoplan; - w przypadku sporadycznej farmakodynamicznej przelomowej hemolizy nie należy zmieniać terapii. <p><i>Poziom zgodności ekspertów: 100%</i></p> o Pacjenci z klinicznie istotną hemolizą pozanaczyniową zależną od C3, leczeni inhibitorem C5 przez ≥ 3 miesiące <ul style="list-style-type: none"> - należy rozważyć badanie kliniczne, jeśli jest dostępne; - alternatywnie zmienić leczenia na pegcetakoplan <p><i>Poziom zgodności ekspertów: 100%</i></p> o Pacjenci z niesprowokowanym zdarzeniem zakrzepowo-zatorowym podczas stosowania inhibitora C5 przez ≥ 3 miesiące (rzadkie zdarzenie): <ul style="list-style-type: none"> - należy rozważyć badanie kliniczne, jeśli jest dostępne; - należy rozważyć wtórną profilaktykę zakrzepicy z antykoagulantami, chyba że jest to przeciwwskazane; - alternatywnie przejść na pegcetakoplan i leczyć antykoagulantami; zdecydowanie rozważ zmianę leczenia, jeśli podczas leczenia profilaktycznego wystąpi zdarzenie zakrzepowo-zatorowe. Uwaga: wszystkich pacjentów należy zbadać pod kątem dodatkowych markerów zakrzepicy. <p><i>Poziom zgodności ekspertów: 100%</i></p> o Pacjenci ze znacznym zmęczeniem i obniżoną jakością życia pomimo leczenia inhibitorem C5 przez ≥ 3 miesiące: <ul style="list-style-type: none"> - należy rozważyć badanie kliniczne, jeśli jest dostępne; - przejrzyj markery hemolizy i zmień terapię na pegcetakoplan. Uwaga: wszystkich pacjentów należy oceniać pod kątem poziomu hemoglobiny <p><i>Poziom zgodności ekspertów: 72%</i></p> o Pacjenci z PNH i rzadkimi polimorfizmami C5 (głównie pochodzenia japońskiego) niereagujący na hamowanie C5: <ul style="list-style-type: none"> - należy rozważyć badanie kliniczne, jeśli jest dostępne; - zmień terapię na pegcetakoplan. <p><i>Poziom zgodności ekspertów: 100%</i></p>

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac analitycznych wystąpiono z prośbą o opinię do sześciu ekspertów klinicznych oraz jednego przedstawiciela organizacji pacjenckiej „Jedni na Milion” – Stowarzyszenie Pacjentów z PNH. Otrzymano trzy odpowiedzi od przedstawicieli organizacji pacjenckiej „Jedni na Milion” – Ilony Roszkowskiej-Rzemienieckiej, Konsultanta Wojewódzkiego w dz. hematologii – prof. Marka Husa oraz Zastępcy Kierownika Oddziału Hematologii w Krakowie – dr Patrycji Mensah-Glanowskiej.

Zarówno KW w dz. hematologii, jak i przedstawiciel organizacji pacjenckiej „Jedni na Milion” wskazują na istotną potrzebę wprowadzenia dodatkowej terapii w postaci danikopanu w populacji z utrzymującą się niedokrwistością hemolityczną celem indywidualizacji i optymalizacji leczenia. Podkreślają również potrzebę usprawnienia diagnostyki i wczesnego rozpoznania PNH (np. poprzez możliwość świadczenia na poziomie opieki ambulatoryjnej – skrócenie ścieżki pacjenta i szybsze włączenie leczenia celowanego), rozpowszechnienia wiedzy nt. PNH, ale i zwiększenia liczby ośrodków w zakresie leczenia chorych z PNH.

Podobnie dr Mensah-Glanowska podkreśla istotne znaczenie terapii dodanej w postaci danikopanu do C5i, zwracając szczególną uwagę na pacjentów dla których m.in. sposób dawkowania może być bardziej przystępną formą niż dotychczas refundowana opcja w postaci pegcetakoplenu. Ekspert podkreśla, że na refundacji terapii wnioskowanej zyskują głównie chorzy z nieoptymalnym efektem leczenia wynikającym z narastającej w trakcie leczenia C5i hemolizy zewnątrznaczyniowej (EVH) wraz z niedokrwistością, podwyższoną bilirubiną czy retikulocytozą.

KW w dz. hematologii zaznacza, że szczególnie w grupie obecnie leczonej RAW można rozważyć eskalację leczenia do terapii skojarzonej z uwzględnieniem danikopanu. Przedstawiciel organizacji pacjenckiej „Jedni na Milion” zwraca uwagę, że PNH szczególnie dotyczy ludzi młodych (25-40 lat), tj. w trakcie rozwoju swojej kariery zawodowej i priorytetów związanych z założeniem rodziny.

Tabela 7. Podsumowanie opinii eksperckich w zakresie rekomendowanych technologii medycznych

Ekspert kliniczny	Podsumowanie opinii
<p style="text-align: center;">prof. Marek Hus KW w dz. hematologii</p>	<p>Wśród technologii opcjonalnych ekspert wskazuje pegcetakoplan (PEG), badania kliniczne oraz rawulizumab (RAW). Ekspert zaznacza, że w przypadku terapii PEG, aktualnie leczonych jest 17 pacjentów w programie, natomiast w wyniku refundacji danikopanu można by objąć leczeniem dodatkowych 30-50% nowych pacjentów z utrzymującą się niedokrwistością hemolityczną.</p> <p>W przypadku leczenia RAW, ekspert podkreśla, że niewielka grupa pacjentów z utrzymującą się resztkową niedokrwistością hemolityczną pozostaje na terapii RAW i to w tej grupie można rozważyć eskalację leczenia do terapii skojarzonej.</p> <p>Ekspert zaznacza, że terapia skojarzona danikopaniem z inhibitorem C5 jest jedynie aktualnie dostępną opcją terapeutyczną zapewniającą inhibicję układu dopełniacza, która zapewnia hamowanie zarówno końcowego, jak i początkowego etapu ścieżki aktywacji układu dopełniacza, co warunkuje kompleksową inhibicję procesów prowadzących do hemolizy wewnątrz- i zewnątrz-naczyniowej. Terapia ta może zatem zapewnić pełną kontrolę choroby (prewencja zakrzepicy) oraz zabezpiecza utrzymujące się objawy niedokrwistości resztkowej, dzięki czemu stanowi optymalną terapię dla pacjentów wymagających eskalacji leczenia do 2 linii. Gwarantuje to optymalny profil bezpieczeństwa, ograniczenie występowania przełomów hemolitycznych (stany nagłe, zagrażające zdrowiu i życiu pacjenta). W opinii eksperta, terapia skojarzona nie wymaga dodatkowych szczepień.</p> <p>Ekspert podkreśla również, że dostęp do terapii skojarzonej pozwoli na indywidualizację oraz optymalizację ścieżki leczenia pacjenta z PNH. Zaznacza też potrzebę szerszego dostępu do diagnostyki w kierunku badania klonu PNH, np. poprzez możliwość świadczenia na poziomie opieki ambulatoryjnej (skrócenie ścieżki pacjenta i szybsze włączenie leczenia celowanego).</p> <p>Grupą, która najbardziej skorzysta ze stosowania wnioskowanej technologii są dorośli pacjenci z resztkową niedokrwistością hemolityczną w trakcie leczenia inhibitorem C5. Natomiast u pacjentów, którzy nie mają utrzymujących się klinicznie istotnych objawów hemolizy zewnątrz-naczyniowej (ww. niedokrwistości resztkowej), ekspert wskazuje, że nie ma potrzeby eskalacji terapii.</p> <p>Istotnymi punktami końcowymi w opinii eksperta są: kontrola hemolizy wewnątrz-naczyniowej wyrażona przez spadek i kontrolę poziomu LDH oraz zmiana stężenia hemoglobiny (MCID: 2g/dl).</p>
<p style="text-align: center;">Ilona Roszkowska-Rzemieniecka „Jedni na Milion” – Stowarzyszenie Pacjentów z PNH</p>	<p>Przedstawiciel organizacji pacjenckiej podkreśla, że PNH jest ultrarazadkim schorzeniem, a w Polsce jest ok. 100 osób mierzących się z tą chorobą. Jak zaznacza, wg specjalistów klinicznych nawet 35% pacjentów bez zastosowania leczenia umiera z powodu PNH w ciągu 5 lat od postawienia diagnozy.</p> <p>Podkreśla też, że PNH to przede wszystkim choroba ludzi młodych, a w stowarzyszeniu „Jedni na Milion” są przede wszystkim osoby w wieku 25-40 lat, które pracują, mają rodziny lub planują zostać rodzicami.</p> <p>Zaznacza, że istnieje niewielka grupa pacjentów (ok. 20-30%), u których nadal występuje anemia, wymagają oni transfuzji krwi, co wiąże się z licznymi hospitalizacjami i uniemożliwia normalne funkcjonowanie.</p>

Ekspert kliniczny	Podsumowanie opinii
	<p>Przedstawiciel wskazuje, że obecnie pacjenci z PNH mają dostęp do leczenia EKU/RAW (w 1. linii) oraz PEG (w 2. linii). Jednak jako pacjenci czekają na dostęp do leczenia innowacyjną substancją jaką jest danikopan, która w połączeniu z dotychczasowym leczeniem RAW, pozwoli ww. grupie pacjentów skutecznie i bezpiecznie kontrolować objawy choroby. To uzupełnienie leczenia pozwoliłoby na normalne funkcjonowanie i prawdopodobną redukcję absencji w pracy oraz uniknięcie wymogu przetoczeń krwi.</p> <p>Wśród potencjalnych rozwiązań systemowych, które mogłyby usprawnić opiekę/leczenie pacjentów z PNH, przedstawiciel wskazuje, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dostęp do wszystkich możliwych innowacyjnych terapii adekwatnie do potrzeb po konsultacji lekarzem; • usprawnienie wczesnej diagnostyki PNH, zwiększenie oraz rozpowszechnienie wiedzy lekarzy/diagnostów nt. potencjalnych objawów PNH, rozpoznawania i dalszego postępowania w ww. chorobie; • zwiększenie liczby ośrodków, w których pacjenci z PNH mogą być leczeni (obecnie ograniczona liczba ośrodków stanowi problem, szczególnie w zakresie logistyki i organizacji dojazdów etc.).
<p>dr Patrycja Mensah-Glanowska Zastępca Kierownika Oddziału Hematologii^a</p>	<p>Wśród technologii opcjonalnych ekspert wskazuje pegcetakoplan (PEG) jako terapię aktualnie refundowaną u blisko 10-20% pacjentów oraz iptakopan, tj. terapia obecnie nierefundowana.</p> <p>Ekspert podkreśla, że jedyną opcją refundowaną w chwili obecnej u chorych doświadczających EVH leczonych w 1. linii C5i jest konwersja do inhibitora C3 układu dopełniacza – PEG. Jednak problemem wydaje się sposób podania leku (2 x tydzień we wlewie podskórnym), brak możliwości w ramach programu lekowego podania dodatkowej dawki C5i w sytuacji wystąpienia hemolizy farmakodynamicznej z przełamania w trakcie leczenia PEG wtórnej np. do infekcji u chorego, która może potencjalnie być bardzo masywna i tym samym wiązać się z wysokim ryzykiem wystąpienia ciężkich powikłań – w tym powikłań zakrzepowych charakterystycznych dla PNH.</p> <p>Ekspert podkreśla, że wnioskowana terapia DAN +C5i daje możliwość poprawy wyników leczenia w postaci wzrostu hemoglobiny, uzyskania niezależności od przetoczeń preparatów czerwonokrwinkowych, redukcji ilości wizyt i hospitalizacji z związanych z przetoczeniami, redukcja kosztu wizyty i hospitalizacji, redukcji zmęczenia, poprawy komfortu życia i zapobiegania wtórnej hemochromatozie przy wysokim profilu bezpieczeństwa z uwagi na użycie inhibicji układu dopełniacza w odcinku zarówno proksymalnym, jak i dystalnym z tym samym istotnie niższym zagrożeniem istotną klinicznie ciężką hemolizą z przełamania zarówno wewnątrz- jak i zewnątrzkrążyniową.</p> <p>Ekspert wskazuje, że na uzupełnieniu leczenia DAN zyskają przede wszystkim chorzy, u których nieoptymalny efekt leczenia wynika z narastającej w trakcie leczenia C5i hemolizy zewnątrzkrążyniowej (EVH) – z niedokrwiistością, utrzymującą się podwyższoną bilirubiną, podwyższoną retikulocytozą i konwersją poprzednio ujemnego BTA do dodatniego. Poza oznaczeniem BTA możliwa jest ocena populacji opłaszczonych składnikiem C3 układu dopełniacza erytrocytów metodami serologicznymi lub immunofenotypowo. Stężenie Hgb nie musi być niższe niż 9,5 g/dl – poprawa komfortu życia jest odczuwalna również u chorych, u których stężenie Hgb jest niższe niż 12 g/dl przy innych spełnieniu innych kryteriów EVH np. stale podwyższonej retikulocytozie > 150 000/uł.</p> <p>Ekspert wskazuje też dwie grupy pacjentów, które mogą być szczególnie trudne w terapii z uwagi na nakładanie się obrazów klinicznych więcej niż jednej jednostki chorobowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z PNH i niewydolnością szpiku; • pacjenci z PNH i zespołem miedysplastycznym. <p>Podkreśla jednak, że w obu ww. grupach mogą być chorzy, u których terapia DAN +C5i może okazać się jednak skuteczna.</p> <p>Wśród istotnych punktów końcowych ekspert wskazuje: redukcję hemolizy (przede wszystkim EVH) w trakcie leczenia C5i, poprawę stężenia Hgb, uniezależnienie od przetoczeń, redukcję zmęczenia (FACIT-F) i poprawę komfortu życia chorych.</p>

a) Szpital Uniwersytecki w Krakowie – Oddział Kliniczny Hematologii i Chorób Wewnętrznych
C5i, inhibitory C5; DAN, danikopan; EVH, hemoliza zewnątrzkrążyniowa; Hgb, hemoglobina; KW, Konsultant Wojewódzki; LDH, dehydrogenaza mleczanowa; MCID, minimalna różnica istotna klinicznie; PEG, pegcetakoplan; PNH, nocna napadowa hemoglobinuria; RAW, rawulizumab

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie w ramach programu lekowego B.96 „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)” finansowaniem objęte są:

- inhibitory C5: ekulizumab i rawulizumab;

Przy czym ekulizumab refundowany jest w populacji pacjentów z PNH wcześniej nieleczonych, a rawulizumab w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych a także u chorych stabilnych klinicznie podczas leczenia ekulizumabem,

- inhibitor C3: pegcetakoplan

Pegcetakoplan refundowany jest jedynie w populacji pacjentów z obecnością niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące, którzy w chwili rozpoczęcia leczenia inhibitorem C5 spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 8. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]
ekulizumab	Bekemv, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol. 30 ml	08715131025755	10 328,10	10 947,79	10 947,79
	Soliris, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol. 30 ml	05909990643776	13 770,81	14 597,06	10 947,79
rawulizumab	Ultomiris, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1100 mg	1 fiol. 11 ml	05391527740162	77 113,08	79 273,08	79 273,08
	Ultomiris, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol. 3 ml	05391527740179	21 030,84	22 292,69	22 292,69
pegcetakoplan	Aspaveli, roztwór do infuzji, 1080 mg	1 fiol. 20 ml	07350031443950	17 339,40	18 379,76	18 379,76
	Aspaveli, roztwór do infuzji, 1080 mg	8 fiol. 20 ml	07350031443967	138 715,20	140 875,20	140 875,20

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator/ly	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> pegcetakoplan (PEG) kontynuacja leczenia ekulizumabem (EKU) lub rawulizumabem (RAW) 	<p>Komparatory wybrano uwzględniając polską praktykę kliniczną, zalecenia polskich i światowych wytycznych praktyki klinicznej, zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, charakterystykę populacji docelowej (dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią [PNH], u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna) oraz finansowanie ze środków publicznych.</p> <p>Jednocześnie wnioskodawca zaznacza, że w praktyce klinicznej zjawisko kontynuacji monoterapii inhibitorem C5 (RAW lub EKU) będzie miało charakter marginalny, szczególnie w sytuacji objęcia refundacją danikopanem we wnioskowanym wskazaniu.</p>	Wybór prawidłowy

Komentarz analityków Agencji

Wnioskodawca w treści analiz wskazuje, że terapia pegcetakoplanem (PEG) będzie tzw. komparatorem głównym, natomiast kontynuacja leczenia ekulizumabem (EKU) czy rawulizumabem (RAW) będzie komparatorem dodatkowym. W opinii analityków Agencji niezasadne jest dzielenie refundowanych komparatorów na główne i dodatkowe – zgodnie z wymaganiami minimalnymi należy przedstawić porównania ze wszystkimi refundowanymi komparatorami.

Wnioskodawca przedstawił porównanie z komparatorem zbiorczym, tj. EKU i RAW traktowanymi wspólnie jako inhibitory C5 (C5i). Z uwagi na różnice w kosztach terapii ww. lekami dobra praktyka oceny HTA sugerowałaby przedstawienie osobno porównania z EKU i osobno z RAW, przy jednoczesnym zaznaczeniu, że RAW jest stosowany przez większość pacjentów, a jego udział szybko rośnie (po objęciu refundacją we wrześniu 2023 r. udział w liczbie terapii 11%, do czerwca 2024 r. już 53%). Należy jednak zaznaczyć, że koszty C5i nie wpływają na ostateczne wnioskowanie ekonomiczne, ponieważ ich koszty są takie same w obydwu ramionach porównania DAN + C5i vs. C5i. Z kolei dla porównania DAN vs. PEG scenariusze skrajne zakładające stosowanie wyłącznie EKU lub RAW nie zmieniają wnioskowania.

Należy podkreślić, że obecnie przedmiotem oceny Agencji jest również produkt leczniczy zawierający substancję czynną iptakopan, który został zarejestrowany przez EMA w monoterapii dorosłych pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią (PNH), u których występuje niedokrwistość hemolityczna.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych oraz wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> dorośli pacjenci z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna 	<ul style="list-style-type: none"> inna niż wskazana w kryteriach włączenia 	-
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> dodanie danikopanu (Voydeya, tabletki powlekane 50 mg i 100 mg) do stosowanego leczenia rawulizumabem (RAW) lub ekulizumabem (EKU), w dawkowaniu zgodnym z ChPL Voydeya 	<ul style="list-style-type: none"> inne niż wskazane w kryteriach włączenia (inny schemat dawkowania etc) 	-
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> pegcetakoplan (PEG) lub kontynuacja leczenia RAW lub EKU 	<ul style="list-style-type: none"> inne niż wskazane w kryteriach włączenia 	-
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> skuteczność kliniczna i praktyczna, jakość życia, profil bezpieczeństwa 	<ul style="list-style-type: none"> właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne; efektywność kosztowa 	-
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> badania dla oceny efektywności klinicznej (badania eksperymentalne: randomizowane, z grupą kontrolną bez randomizacji, badania jednoramienne) oraz badania dla oceny efektywności praktycznej (badania obserwacyjne: badania kohortowe, kliniczno-kontrolne, opisy/serie przypadków); opracowania o cechach przeglądu systematycznego; meta-analizy lub raporty HTA badania w postaci pełnotekstowych publikacji lub dostępne tylko w formie abstraktów, danych z rejestrów badań klinicznych; badania opublikowane w języku angielskim oraz polskim; badania przeprowadzone na ludziach 	<ul style="list-style-type: none"> przeprowadzone na zdrowych ochotnikach; przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych; przeprowadzonych na liniach komórkowych i tkankach, w warunkach <i>in vitro</i>; artykuły poglądowe; opracowania wtórne o charakterze analiz kosztowych, wytycznych agencji dopuszczających leki do obrotu 	-

ChPL, Charakterystyka Produktu Leczniczego; EKU, ekulizumab; PNH, nocna napadowa hemoglobinuria; RAW, rawulizumab

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy w zakresie skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa danikopanu w leczeniu skojarzonym z inhibitorami C5 dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna, dokonano przeszukania dowodów naukowych w bazach głównych MEDLINE (via PubMed), Embase oraz The Cochrane Library z datą odjęcia – 09.09.2024 r. a następnie jego aktualizacji – 26.02.2025 r. Przeszukano również rejestry badań

klinicznych, listy bibliograficzne odnalezionych opracowań oraz abstrakty z doniesień konferencyjnych towarzystw naukowych, ale też wyniki z bazy Centre for Reviews and Dissemination.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie MEDLINE (via PubMed). Przeszukiwanie zostało przeprowadzone 10.03.2025 r. Nie odnaleziono jednak publikacji wpływających na zmianę wniosku przedstawionego w przeglądzie wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla danikopanu (DAN) do analizy klinicznej włączono:

- **wieloośrodkowe RCT o akronimie ALPHA** (NCT04469465, Lee 2023) porównujące DAN wraz z inhibitorami C5 vs placebo (PLC) wraz z inhibitorami C5 w ramach leczenia dorosłych z PNH i klinicznie istotną hemolizą zewnątrznaczyniową (EVH);
 - **wraz z przedłużeniem ww. badania LTE ALPHA** (Kulasekararaj 2025, Schrezenmeier 2024) w którym kontynuowano stosowanie DAN dodanego do leczenia rawulizumabem (RAW) lub ekulizumabem (EKU) w okresie do 2 lat terapii;
- **jednoramienne, prospektywne badanie kliniczne ACH471-101** (NCT03472885, Kulasekararaj 2021, Kulasekararaj 2020) oceniające bezpieczeństwo i skuteczność DAN w połączeniu z EKU w populacji z PNH;
- **dwa opisy przypadków, tj. Füreder 2024** (opis 2 przypadków, w którym oceniano skuteczność DAN dodanego do leczenia RAW) oraz **Georgiou 2024** (opis 1 przypadku, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo DAN dodanego do RAW oraz jakość życia pacjentki z objawową niedokrwistością z powodu EVH);
- **6 opracowań wtórnych (Frieri 2022, Syed 2022, Syed 2023, ICER 2024, Xu 2024, Muvaffak 2024)**, w których ustosunkowano się m.in. do skuteczności i bezpieczeństwa terapii DAN w populacji z PNH.

W związku z brakiem randomizowanych badań umożliwiających porównanie bezpośrednio wnioskowanej technologii z aktualnie refundowanym pegcetakoplanem (PEG) do przeglądu wnioskodawcy włączono [redacted] umożliwiające wykonanie porównania pośredniego metodą MAIC (ang. matching-adjusted indirect comparison).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych dot. wnioskowanej technologii, włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
RCT ALPHA (NCT04469465, Lee 2023) wraz z fazą przedłużoną LTE ALPHA (Kulasekararaj 2025, Schrezenmeier 2024) Źródło finansowania: Alexion Pharmaceuticals, Inc.	Typ: wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne 3 fazy Liczba ośrodków: 62 ośrodki w 18 krajach (w tym w Polsce) Randomizacja: tak, 2:1, następnie faza przedłużona badania Zaślepienie: tak, podwójne (do 12 tyg. obserwacji) Typ hipotezy: superiority Interwencja: danikopan (DAN) <ul style="list-style-type: none"> • doustnie 150 mg 3 x na dobę (zwiększenie dawki do 200 mg 3 x na dobę było dozwolone po decyzji badacza) • terapia dodana do stabilnej dawki rawulizumabu (RAW) lub ekulizumabu (EKU). Komparator: placebo (PLC)	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat; • potwierdzona napadowa nocna hemoglobinuria (PNH) i klinicznie istotna hemoliza zewnątrznaczyniowa (tj. stężenie hemoglobiny [Hgb] $\leq 9,5$ g/dl i bezwzględna liczba retikulocytów $\geq 120 \times 10^9/l$); • stosowanie RAW lub EKU przez co najmniej 6 mies. przed badaniem w zatwierdzonej dawce i bez zmiany przepisanej dawki przez co najmniej 24 tyg. poprzedzające 1. dzień badania; • liczba płytek krwi co najmniej 30 000 na μl bez transfuzji płytek krwi i bezwzględna liczba neutrofilii wynosząca co najmniej 500 na μl; • wyrażenie zgody na antykoncepcję w przypadku pacjentek w wieku rozrodczym oraz ujemny wynik testu ciążowego w surowicy podczas 	Pierwszorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> • zmiana stężenia hemoglobiny (Hgb) od wartości wyjściowej do 12. tyg.; Drugorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów ze wzrostem stężenia Hgb o ≥ 2 g/dl w 12. tyg. w przypadku, gdy pacjent nie otrzymywał przetoczeń; • odsetek pacjentów, którzy uniknęli przetoczenia do 12. tyg.; • zmiana wyniku w skali oceny zmęczenia FACIT-Fatigue (FACIT-F) w 12 i 24 tyg.; • zmiana bezwzględnej liczby retikulocytów; • odsetek pacjentów ze wzrostem stężenia Hgb o ≥ 2 g/dl w 24. tyg. w przypadku,

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> terapia dodana do stabilnej dawki RAW lub EKU. <p>W fazie przedłużonej kontynuowano terapię DAN w obu grupach.</p> <p>Follow-up: 12 tygodni w fazie podwójnie zaślepionej, kolejne 12 tygodni w fazie otwartej badania, do 2 lat w fazie przedłużonej (LTE ALPHA do 72 tyg, obserwacji).</p> <p>Liczba pacjentów: <u>Dla daty odcięcia 28.06.2022 r.:</u> N=73</p> <ul style="list-style-type: none"> DAN z RAW/EKU, n=49, PLC z RAW/EKU, n=24. <p><u>Dla daty odcięcia 22.03.2024 r., tj. faza przedłużona badania:</u> N=86</p> <ul style="list-style-type: none"> DAN z RAW/EKU, n=57, PLC z RAW/EKU, n=29. 	<p>badania przesiewowego i ujemny wynik testu ciężowego z moczu w 1. dniu badania.</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> historia przeszczepu narządów / macierzystych komórek krwiotwórczych; choroby współistniejące; niedokrwistość aplastyczna lub inna niewydolność szpiku kostnego wymagająca leczenia; niedobór dopełniacza, znane podłoże zaburzeń krwawienia lub jakiegokolwiek stany prowadzące do niedokrwistości, nie będącej wynikiem PNH; cholestaza żółciowa lub WZW B/C z wyjątkiem pacjentów z udokumentowanym skutecznym leczeniem i trwałą odpowiedzią wirusologiczną podczas badań przesiewowych; zakażenie wirusem HIV, stosowanie terapii eksperymentalnej innej niż inhibitory C5 w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania badanego leku przed włączeniem do badania; aktywna infekcja bakteryjna/ wirusowa z temp. ciała >38°C w dwóch kolejnych pomiarach dobowych; nieprawidłowości laboratoryjne podczas badań przesiewowych; nadwrażliwość na na którykolwiek składnik interwencji. <p>Szczegółowe kryteria – patrz AKL wnioskodawcy Aneks 13.4.</p>	<p>gdy pacjent nie otrzymywał przetoczeń;</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana liczby przetoczonych jednostek krwinek czerwonych i zmiana liczby przypadków transfuzji w 12. i 24. Tygodniu; zmiana stężenia bilirubiny całkowitej i bezpośredniej; wielkość klonu krwinek czerwonych PNH; zmiana w odkładaniu się fragmentów C3 na erytrocytach PNH; zmiana poziomu LDH; odsetek uczestników z normalizacją Hgb; zmiany w wynikach kwestionariuszy: EQ-5D-3L, EORTC QLQ-C30, WPAI: ANS i HRU; profil bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane – AEs oraz ciężkie AEs). <p>Wszystkie ww. punkty końcowe dot. wyników w 12. tyg. w porównaniu z wartością wyjściową, jeśli nie wskazano inaczej.</p>
<p>ACH471-101 (NCT03472885, Kulasekararaj 2021, Kulasekararaj 2020)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Alexion Pharmaceuticals, Inc.</p>	<p>Typ: wieloośrodkowe, jednoramienne, otwarte badanie 2 fazy</p> <p>Liczba ośrodków: 5 (USA, Włochy i UK)</p> <p>Interwencja: danikopan (DAN)</p> <ul style="list-style-type: none"> doustnie w dawce początkowej wynoszącej 100 mg lub 150 mg 3 x na dobę (z zalecaną przerwą 8 godz.); zwiększenie dawki do maks. 200 mg 3 x na dobę było dozwolone w odstępach 4-tyg. (o 50 mg), w oparciu o tolerancję leczenia i wartość Hgb do 12. tyg. lub z zaleceń klinicznych; Uczestnicy musieli stosować ekulizumab (EKU) w stabilnej dawce kontynuowanej podczas leczenia danikopanem. <p>Follow-up: 24 tyg. w głównej fazie badania, nie podano okresu obserwacji w fazie przedłużonej,</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek 18-65 lat, potwierdzona PNH i niedokrwistość wymagająca przetoczeń (definiowana jako otrzymanie ≥ 1 transfuzji czerwonych krwinek w okresie 12 tyg. przed badaniem); stosowanie ekulizumabu w stabilnej dawce (tj. zatwierdzonej lub wyższej dawce przez ≥ 24 tyg. przed badaniem, bez zmiany dawki lub schematu dawkowania przez ≥ 8 tyg. przed włączeniem do badania); stężenie Hgb <10g/dl i odpowiednia retikulocytoza; liczba płytek krwi $\geq 40\ 000$ na μl, gotowość do otrzymania szczepionki p/ <i>N. meningitidis</i>, <i>H. influenzae</i> i <i>S. pneumoniae</i>; <p>Kryteria wykluczenia (uzupełnione przez Agencję na podstawie <i>clinicaltrials.gov</i> NCT03472885):</p> <ul style="list-style-type: none"> niewydolność szpiku kostnego / niedokrwistość aplastyczna wymagające leczenia; 	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana stężenia Hgb; <p>Drugorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmniejszenie liczby przetoczeń krwinek czerwonych (włączając liczbę przetoczonych jednostek) w okresie 24 tyg. leczenia DAN w porównaniu do 24 tyg. poprzedzających badanie; odsetek pacjentów, którzy uniknęli przetoczenia; zmiana wyniku w skali oceny zmęczenia FACIT-F; zmiana poziomu LDH; zmiana bezwzględnej liczby retikulocytów; zmiana stężenia bilirubiny całkowitej i bezpośredniej; profil bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane, AEs). <p>Wszystkie ww. punkty końcowe dot. wyników w 24 tyg. obserwacji względem wartości początkowej, jeśli nie wskazano inaczej.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>która w momencie publikacji nie była zakończona.</p> <p>Liczba pacjentów: N=12</p>	<ul style="list-style-type: none"> • poważny przeszczep narządów lub komórek macierzystych lub szpiku kostnego; • otrzymanie innego środka badanego w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania środka badanego przed włączeniem do badania; • udokumentowane mutacje białka dopełniacza C5 lub niedobór dopełniacza; • przeciwwskazanie do wymaganych szczepień; • aktywne zakażenie bakteryjne lub klinicznie istotne aktywne zakażenie wirusowe (temp. ciała >38°C lub inne dowody zakażenia); • historia zakażenia meningokokami (również wśród krewnych 1. st.); • nadwrażliwość na którykolwiek składnik interwencji. 	
<p>Füeder 2024</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak, otwarty dostęp zapewniony przez Uniwersytet Medyczny w Wiedniu (Austria)</p>	<p>Typ: studium przypadku</p> <p>Liczba ośrodków: 1 ośrodek w Wiedniu, Austria</p> <p>Interwencja: DAN podawany doustnie w dawce 150 mg 3 x na dobę jako terapia dodana do podawanego w stabilnej dawce RAW (3300 mg co 8 tygodni)</p> <p>Follow-up: 19 tyg. w przypadku 70-letniej pacjentki nr 1 i 13 tyg. w przypadku 23-letniej pacjentki nr 2</p> <p>Liczba pacjentów: N=2</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z PNH i niedokrwistością pomimo leczenia RAW, leczeni DAN w ramach programu dostępu do leku. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nie określono. 	<p>Zmiana względem wartości wyjściowych w następujących parametrach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stężeniu Hgb; • nasileniu zmęczenia w skali FACIT-F; • liczby retikulocytów; • liczby leukocytów; • bezwzględnej liczby neutrofilów, płytek krwi, wielkości klonu w populacji erytrocytów i granulocytów; • poziomu ferrytyny, saturacji transferyny, bilirubiny i LDH; • profil bezpieczeństwa.
<p>Georgiou 2024</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p>Typ: studium przypadku</p> <p>Liczba ośrodków: 1 ośrodek w Szwajcarii</p> <p>Interwencja: DAN podawany doustnie w dawce 150 mg 3 x na dobę jako terapia dodana do podawanego w RAW (3300 mg co 8 tygodni)</p> <p>Follow-up: od 29.11.2023 do 20.03.2024 (ok. 3,5 mies., tj. ok. 16 tyg.)</p> <p>Liczba pacjentów: N=1 [pacjentka 34 lata, z rozpoznaniem PNH w 2007 r.]</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z PNH z niedokrwistością objawową pomimo leczenia RAW (ale ustabilizowaną hemolizą wewnątrznaczyniową) leczeni DAN <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nie określono. 	<ul style="list-style-type: none"> • stężenie Hgb; • bezwzględna liczba retikulocytów; • poziom LDH; • liczba neutrofilów; • liczba płytek krwi; • jakość życia (brak zmęczenia związanego z anemią); • profil bezpieczeństwa.

AEs, zdarzenia niepożądane; AKL, analiza kliniczna; DAN, danikopan; EKU, ekulizumab; EORTC QLQ-C30, European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; EQ-5D-3L, Euro-Quality of Life Questionnaire; FACIT-F, kwestionariusz służący ocenie nasilenia zmęczenia towarzyszącego chorobom przewlekłym (ang. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue); Hgb, hemoglobina; HRU, Healthcare Resource Utilization; LDH, dehydrogenaza mleczanowa; PLC, placebo; PNH, nocna napadowa hemoglobinuria; WPAI ANS, Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Anemic Symptoms

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocena jakości badań pierwotnych i wtórnych

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności oraz jakości metodologicznej badania RCT ALPHA zgodnie z Cochrane RoB2. Dla ocenianych punktów końcowych, ryzyko błędu systematycznego w danym badaniu oceniano ogółem jako niskie. Jedynie w przypadku domeny dot. zaślepienia uczestników i personelu medycznego oceniono ryzyko błędu jako wysokie, gdyż nie opisano sposobu maskowania – ukrycia przynależności do grupy.

W zakresie włączonego do analizy badania jednoramiennego o niższej wiarygodności – ACH471-101 (Kulasekararaj 2021) wykorzystano skalę NICE. Ostatecznie jakość tego badania oceniono na 5 punktów w skali 8-punktowej, gdzie w opinii wnioskodawcy nie zostały opisane jasno kryteria włączenia/wyłączenia z badania, nie zdefiniowano wyraźnie czy pacjenci byli kolejno włączani do badania oraz nie było jasne, czy analizowane punkty końcowe oceniane były w określonych subpopulacjach. W opinii analityków Agencji jakość ww. badania powinna zostać oceniona na 6/8 pkt w skali NICE, kryteria włączenia i wyłączenia z badania zostały jasno określone a ich opis został uzupełniony przez analityków w rozdziale 4.1.3.1 niniejszej AWA.

Pozostałe badania pierwotne dotyczące danikopanu to niskiej wiarygodności opisy przypadków (Georgiou 2024, Füreder 2024), natomiast w związku z brakiem rzetelnych badań skuteczności praktycznej uwzględniono je w analizie wnioskodawcy.

Dodatkowo włączone do analizy klinicznej wnioskodawcy badania wtórne (głównie przeglądy systematyczne) charakteryzowały się krytycznie niską jakością wg skali AMSTAR 2 (Frieri 2022, Syed 2022, Syed 2023, ICER 2024, Xu 2024, Muvaffak 2024). W większości z nich nie przeprowadzono metaanalizy, jak również stwierdzono istotne błędy metodologiczne w zakresie kluczowej domeny dot. odstępstw od protokołu badania.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy

- w RCT ALPHA: stosunkowo krótki okres leczenia i obserwacji wynoszący 12 tygodni w przypadku porównania DAN + inhibitory C5 z PLC + inhibitory C5; u niektórych pacjentów dawkowanie ww. inhibitorów C5 różniło się od zalecanego, tj. EKU stosowany był u niektórych chorych w dawce wyższej od zalecanych 900 mg a RAW mógł być również podawany częściej niż co 8 zalecanych tygodni;
- w badaniu ACH471-101: metodyka badania, tj. jednoramienne, niewielka próba badawcza (N=12); pacjenci mogli rozpocząć leczenie od dawki niższej niż zalecana w ChPL Voydeya, tj. od 100 mg zamiast od zalecanych 150 mg (natomiast celem tego badania było m.in. ustalenie optymalnego dawkowania DAN w analizowanym wskazaniu); nie podano okresu trwania fazy przedłużonej badania; włączono 2 chorych, niespełniających predefiniowanych kryteriów włączenia dot. wieku (kwalifikacja pacjentów w wieku 18-65 a włączono 2 chorych w wieku 67 i 72 lat); 3 chorych w badaniu leczonych było wyższą od zalecanej dawką EKU (1200 mg/ 1500 mg co 14 dni zamiast dawki 900 mg);
- w opisach przypadków (Georgiou 2024, Füreder 2024), pomijając ich niską wiarygodność: relatywnie krótki czas leczenia DAN (zakres: 13-19 tyg.); mała próba 1-2 przypadków; choroby współistniejące; brak pełnych tekstów publikacji;
- porównanie pośrednie MAIC:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ograniczenia syntezy według wnioskodawcy

- „brak badań randomizowanych jak również badań o niższej wiarygodności, pozwalających na bezpośrednie porównanie danikopanem z pegcetakoplanem, który stanowił główny komparator dla danikopanem stosowanego w analizowanym wskazaniu,
- niewielkie liczebności pacjentów włączonych do badań, co wynika z faktu, że analizowane wskazanie można zakwalifikować do grona chorób ultraradkich; należy zauważyć, że podobne ograniczenia występowały również w badaniach dla wszystkich komparatorów dla wnioskowanej interwencji”.

Komentarz analityków Agencji

Istotnym ograniczeniem analizy klinicznej jest wskazany również przez wnioskodawcę brak porównania bezpośredniego terapii danikopanem wraz z jednym z istotnych, refundowanych komparatorów, tj. pegcetakoplanem. Wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie MAIC celem oceny skuteczności i bezpieczeństwa ww. terapii, jednak trzeba mieć na uwadze, że tego rodzaju porównania zawsze wiążą się niższą wiarygodnością uzyskanych wyników. Wynika to z samej metodyki oraz heterogeniczności uwzględnionych prób klinicznych. Wnioskodawca opracował je na podstawie różnych źródeł informacji, które mają bezpośredni wpływ na uzyskiwane wyniki, przez co analiza porównawcza charakteryzuje się niskim poziomem wiarygodności.

Ponadto większość analizowanych badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy charakteryzuje się brakiem dojrzałych danych (mając na uwadze krótki okres obserwacji, głównie 12-24 tyg. i niewielkie próby badawcze, do 100 osób) w zakresie porównania bezpośredniego terapii danikopanem wraz z kontynuacją leczenia inhibitorami C5. Badania długofalowe dotyczyły podawania samego danikopanem wraz z inhibitorami C5, głównie z rawulizumabem, i miały charakter otwarty.

W przedmiotowej analizie brak również rzetelnych danych na skuteczność praktyczną wnioskowanej technologii (dostępne są jedynie pojedyncze opisy przypadków realizowane w Szwajcarii i Austrii).

Wnioskodawca uwzględniła w analizie klinicznej również opracowania wtórne, jednak wszystkie charakteryzują się krytycznie niską jakością wg AMSTAR 2 a dane dotyczące skuteczności czy bezpieczeństwa danikopanem opierają się na badaniach uwzględnionych w niniejszej AWA.

Należy mieć jednak na uwadze, że wnioskowana technologia lekowa dostępna jest od kwietnia 2024 r. a wnioskowane wskazanie dotyczy choroby kwalifikowanej jako ultraradka (tj. niska liczba zachorowań w populacji ogólnej – częstość 1/50 tys. lub mniejsza; uwarunkowana genetycznie; utrudnione/opóźnione rozpoznanie; przebieg przewlekły; wysoki koszt diagnostyki i leczenia).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Przedstawiono analizę kluczowych wyników uwzględnionych w RCT ALPHA i LTE ALPHA, niższej jakości badaniach pierwotnych obejmujących jednoramienne, prospektywne badanie kliniczne ACH471-101 oraz opisy przypadków Füreder 2024 i Georgiou 2024 oraz wyników porównania pośredniego MAIC wykonanego przez wnioskodawcę.

Wyniki pochodzące z włączonych do przeglądu opracowań wtórnych zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy – rozdz. 7 i aktualizacji/uzupełnieniu danych klinicznych przez wnioskodawcę – rozdz. 5. Przedstawione w uwzględnionych przez wnioskodawcę opracowaniach wtórnych wnioski wskazują na skuteczność stosowania DAN jako leku dodanego, w terapii niedokrwistości występującej pomimo stosowanego leczenia inhibitorem C5, u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH).

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności dla danikopanu vs inhibitory C5

Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki analizy skuteczności klinicznej w oparciu o **RCT ALPHA** (NCT04469465, Lee 2023) **wraz z fazą przedłużoną LTE ALPHA** (Kulasekararaj 2025, Schrezenmeier 2024) porównujące danikopan (DAN) jako terapię dodaną do leczenia inhibitorami C5 (ekulizumabem – EKU lub rawulizumabem – RAW) z placebo (PLC) i kontynuacją leczenia EKU/RAW w leczeniu niedokrwistości spowodowanej hemolizą zewnątrzkrwiniową (EVH) u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH).

RCT ALPHA

Do RCT ALPHA włączono 73 dorosłych pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią (PNH) i klinicznie istotną EVH, którzy byli leczeni stałą dawką RAW lub EKU przez co najmniej 6 poprzedzających miesięcy. Pacjenci byli losowo przydzielani do dwóch grup, otrzymującej danikopan (DAN), w dawce 150 mg 3 x na dobę, jako terapia dodana do podawanego w stabilnej dawce RAW lub EKU (N=49) oraz otrzymującej placebo dodane do RAW lub EKU w stabilnej dawce (N=24). Zgodnie z protokołem, wstępna analiza obejmowała 63 pierwszych zrandomizowanych pacjentów (N=42 w grupie badanej i N=21 w grupie kontrolnej). Dziesięciu kolejnych zrandomizowanych pacjentów uwzględniono w analizie bezpieczeństwa.

Po pierwszym, trwającym 12 tygodni okresie fazy podwójnie zamaskowanej, pacjenci z grupy kontrolnej byli przestawiani na podawanie DAN (dodanego do RAW lub EKU), tj. ramię PLC-DAN, pacjenci z grupy badanej kontynuowali niezmiennione leczenie, tj. ramię DAN-DAN. Druga, otwarta faza badania także trwała 12 tygodni. Po 24-tygodniach pacjenci mogli uczestniczyć w fazie przedłużonej, w której kontynuowali stosowanie DAN (dodanego do RAW lub EKU) do 2 lat terapii.

Charakterystyka populacji

Wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne były zbalansowane między analizowanymi grupami. Mediana wieku w grupie DAN wynosiła 57 lata a w grupie PLC – 55 lat. Ponad połowę pacjentów włączonych do badania stanowiły kobiety, 57% w grupie badanej i 63% w grupie kontrolnej. W analizowanych grupach osoby rasy białej stanowiły kolejno 43% w grupie DAN i 42% w grupie PLC, natomiast osoby rasy azjatyckiej stanowiły kolejno 43% i 38%. Wyjściowy poziom stężenia hemoglobiny wynosił 7,61 g/dL w grupie badanej i 7,87 g/dL w grupie kontrolnej, bezwzględna liczba retikulocytów wynosiła kolejno 251,98 x10⁹/L oraz 229,61 x10⁹/L. Stosowanym w skojarzeniu inhibitorem C5 w grupie DAN u 65% pacjentów był RAW, u 35% EKU, natomiast w grupie PLC u 54% stosowano RAW, u 46% EKU.

Wyniki dla 12 tyg. okresu obserwacji, porównanie DAN + C5i (n=42) vs placebo (PLC) + C5i (n=21) [Lee 2023]

Poniżej przedstawiono wyniki RCT ALPHA dla pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. zmiany stężenia hemoglobiny (Hgb) od wartości wyjściowej do 12. tygodnia oraz kluczowych drugorzędowych punktów końcowych. Szczegółowe wyniki dla wszystkich punktów końcowych w ww. badaniu znajdują się w AKL wnioskodawcy, rozdz. 5.1. oraz aktualizacji i uzupełnieniu danych klinicznych przez wnioskodawcę rozdz. 3.

Pierwszorzędowy punkt końcowy

W zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego RCT ALPHA, tj. zmiany stężenia Hgb od wartości wyjściowej do 12. tygodnia, DAN w skojarzeniu z RAW lub EKU wykazywał klinicznie i statystycznie istotne zwiększenie stężenia Hgb od wartości początkowej do 12. tygodnia w porównaniu z PLC + RAW lub EKU. Uzyskane średnie

zwiększenie stężenia w grupie DAN wyniosło 2,94 g/dl [95% CI: 2,52 do 3,36], natomiast w grupie PLC 0,50 g/dl [-0,13 do 1,12]). Różnica między grupami to 2,44 g/dl (95% CI: 1,69 do 3,20; $p < 0,0001$).

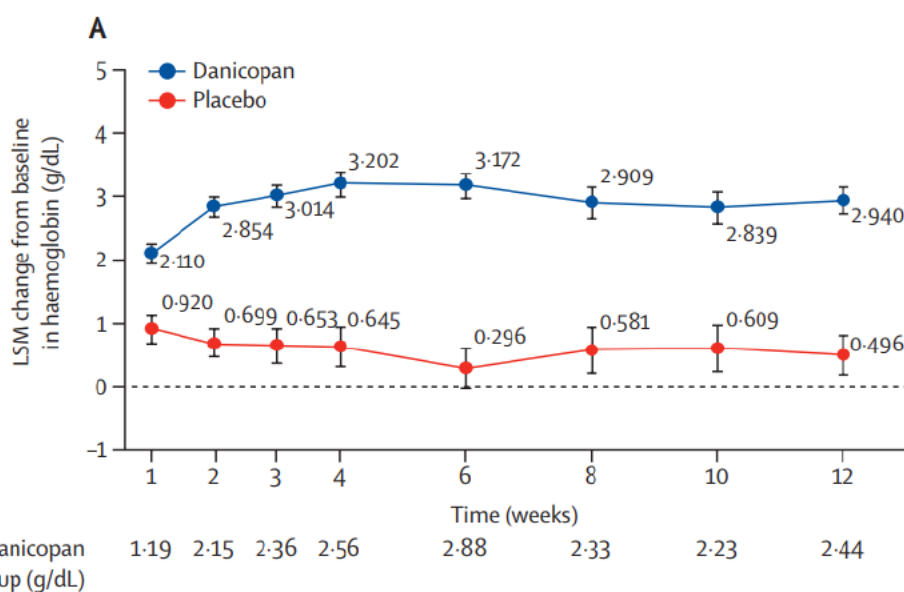
Średnie różnice w zmianie stężenia hemoglobiny w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną wykazano już w 1. tyg. (1,19 g/dl [0,64 do 1,74]; $p < 0,0001$), a efekt był znaczący klinicznie (wzrost o ≥ 2 g/dl) w 2. tyg. leczenia. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli

Tabela 12. Wyniki pierwszorzędowego punktu końcowego – zmiana stężenia hemoglobiny do 12. tyg. RCT ALPHA

Punkt końcowy		DAN + EKU/RAW, N=42 średnia (LSM)**	PLC + EKU/RAW, N=21 średnia (LSM)**	LSMD [95% CI]*	Wartość p*
Zmiana stężenia Hgb względem wartości wyjściowej [g/dl]	1. tydzień	2,110	0,920	1,19 [0,64; 1,74]	<0,0001
	2. tydzień	2,854	0,699	2,15 [1,60; 2,71]	
	12. tydzień	2,940	0,496	2,44 [1,69; 3,20]	

*wartości podane w publikacji Lee 2023; **obliczona metodą najmniejszych kwadratów (LSM) - analiza przeprowadzona z wykorzystaniem modelu efektów mieszanych dla powtarzanych pomiarów (MMRM).

CI, przedział ufności; DAN, danikopan; EKU, ekulizumab; Hgb, hemoglobina; LSMD, różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów; PLC, placebo; RAW, rawalizumab



Rysunek 1. Zmiany stężenia hemoglobiny od wartości wyjściowej do 12. tygodnia w badaniu RCT ALPHA

Drugorzędowe punkty końcowe

DAN wykazał poprawę w porównaniu z PLC w kluczowych drugorzędowych punktach końcowych. Stosowanie wnioskowanej technologii względem placebo wpłynęło na istotne statystycznie ($p < 0,05$):

- zmniejszenie bezwzględnej liczby retikulocytów w 12. tygodniu względem wartości wyjściowej,
- zmniejszenie liczby przetoczonych jednostek krwinek czerwonych do 12. tygodnia,
- zmniejszenie liczby przypadków transfuzji do 12. tygodnia,
- zmniejszenie poziomu bilirubiny całkowitej i bezpośredniej w 12. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowych,
- zwiększenie w stosunku do wartości wyjściowej wielkości klonu krwinek czerwonych PNH w 12. tygodniu,
- zmniejszenie w odkładaniu się fragmentów C3 na erytrocytach PNH w stosunku do wartości wyjściowej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Wyniki drugorzędowych punktów końcowych w 12 tygodniu, w RCT ALPHA

Punkt końcowy	DAN + EKU/RAW N=42, średnia [95% CI]#	PLC + EKU/RAW N=21, średnia [95% CI]#	LSMD*/ WMD [^] [95% CI]	Wartość p*
Zmiana bezwzględnej liczby retikulocytów (x 10 ⁹ /l) w 12. tygodniu względem wartości wyjściowych**	-83,8 [-101,6; -65,9]	3,5 [-21,9; 28,8]	-87,2 [-117,7; -56,7]	<0,0001
Zmiana liczby przetoczonych jednostek krwinek czerwonych do 12. tygodnia ^{^^}	-1,48 [-2,01; -0,96]	-0,27 [-1,01; 0,47]	-1,22 [-2,12; -0,31]	0,0092
Zmiana liczby przypadków transfuzji do 12. tygodnia ^{^^}	-0,92 [-1,26; -0,58]	-0,25 [-0,73; 0,23]	-0,67 [-1,26; -0,08]	0,0256
Zmiana stężenia bilirubiny całkowitej w 12. tygodniu względem wartości wyjściowych [μmol/l]	-9,77 [-13,15; -6,39]	-2,15 [-6,90; 2,60]	-7,62 [-13,36; -1,88]	0,0101
Zmiana stężenia bilirubiny bezpośredniej w 12. tygodniu względem wartości wyjściowych [μmol/l]	-2,88 [-3,60; -2,17]	0,30 [-0,71; 1,30]	-3,18 [-4,39; -1,97]	<0,0001
Zmiana wielkości klonu krwinek czerwonych PNH w 12. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej, średnia [95% CI]	24,60 [15,78; 33,42]	-3,04 [-15,32; 9,25]	27,63 [13,03; 42,24]	0,0010
Zmiana poziomu dehydrogenazy mleczanowej [U/l], średnia [95% CI]	-23,49 [-40,08; -6,90]	-2,92 [-26,78; 20,93]	-20,57 [-49,28; 8,15]	0,1569

*wartości podane publikacji Lee 2023; **analiza przeprowadzona z wykorzystaniem modelu efektów mieszanych dla powtarzanych pomiarów (MMRM). [^]wartości obliczone przez Wnioskodawcę; ^{^^}analiza ANCOVA. #obliczona metodą najmniejszych kwadratów (LSM); LSMD - różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów, WMD - średnia ważona różnic.

Ponadto, u 60% pacjentów, u których zastosowano terapię skojarzoną DAN z C5i odnotowano spadek hemoglobiny o ≥ 2 g/dl w porównaniu do 0% pacjentów w grupie PLC+C5i. Jednocześnie, u 83% pacjentów leczonych DAN+C5i nie stwierdzono konieczności przetoczenia krwi w porównaniu do 38% pacjentów z grupy kontynuacji leczenia C5i, tj. ponad 2-krotne zmniejszenie ryzyka transfuzji w wyniku dodania DAN do C5i. Szczegółowe informacje zostały uwzględnione w AKL wnioskodawcy rozdz. 5.1. – tabela nr 6.

Tabela 14. Wyniki pozostałych drugorzędowych punktów końcowych w 12 tygodniu, w RCT ALPHA

Punkt końcowy	DAN + EKU/RAW N=42, n (%)	PLC + EKU/RAW N=21, n (%)	Różnica [95% CI]#	Wartość p
Wzrost stężenia Hgb o ≥ 2 g/dl w 12. tyg. (pacjenci bez przetoczeń krwi w tym czasie)	25 (60%)	0	punkty procentowe* 47 [29; 65]	<0,0001*
			Peto OR [^] =11,56 [4,00; 33,43]	<0,05 [^]
Brak konieczności przetoczenia krwi do 12. tygodnia ^{^^}	35 (83%)	8 (38%)	punkty procentowe* 42 [23; 61]	0,0004*
			RR [^] =2,19 [1,36; 4,06]	<0,05 [^]

*wartości podane w publikacji Lee 2023; **definiowane jako brak transfuzji i brak spełnienia wymogów konieczności transfuzji zdefiniowanych w protokole; [^]wartości obliczone Wnioskodawcą; # różnicę wskaźników i odpowiadające im wartości 95% CI obliczono przy użyciu metody Miettinena i Nurminena z uwzględnieniem czynników stratyfikacji, ^{^^}definiowane jako brak transfuzji i brak spełnienia wymogów konieczności transfuzji zdefiniowanych w protokole

Jakość życia

Przy zastosowaniu kwestionariusza FACIT-Fatigue¹ ocenie poddano nasilenie zmęczenia. Zgodnie z wynikami badania stosowanie DAN prowadziło do istotnego statystycznie zmniejszenia odczucia zmęczenia u pacjentów względem wartości wyjściowych w porównaniu do grupy kontrolnej. Raportowana przez pacjentów zmiana wyniku w skali FACIT-F jest istotna klinicznie (>5 punktów) i wynosiła niecałe 8 punktów.

¹ FACIT-F, ang. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy– Fatigue. Wynik w skali FACIT-Fatigue mieści się w zakresie od 0 do 52 punktów, wyższy wynik oznacza mniejsze nasilenie zmęczenia.

Jakość życia pacjentów oceniano przy zastosowaniu kwestionariuszy EQ-5D-3L² oraz EORTC QLQ-C30³. Uzyskane wyniki wskazują na istotną statystycznie ($p < 0,05$) poprawę po 12. tygodniach względem wartości wyjściowej w zakresie funkcjonowania fizycznego i społecznego oraz poprawę w zakresie odczuwanego zmęczenia w grupie przyjmującej DAN względem PLC. Pozostałe zmiany poszczególnych aspektów jakości życia w 12. tygodniu względem początku badania analizowane przy zastosowaniu kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz ogólna ocena jakości życia przeprowadzana w oparciu o kwestionariusz EQ-5D-3L nie różniły się znamienne statystycznie pomiędzy grupami.

Tabela 15. Ocena jakości życia w RCT ALPHA

Punkt końcowy [zmiana wyniku w 12. tygodniu względem wartości wyjściowej]		DAN + EKU/RAW N=42, średnia [95% CI]**	PLC + EKU/RAW N=21, średnia [95% CI]**	LSMD [95% CI]*	Wartość p*
FACIT-Fatigue		7,97 [5,72; 10,23]	1,85 [-1,31; 5,02]	6,12 [2,33; 9,91]	0,0021
EQ-5D-3L		0,06 [0,03; 0,09]	0,06 [0,01; 0,10]	0,00 [-0,05; 0,05]	0,8903
EORTC QLQ-C30 (<i>Global Health Status/QoL</i>)		10,42 [5,87; 14,97]	3,80 [-2,78; 10,38]	6,62 [-1,17; 14,41]	0,0941
EORTC QLQ-C30 Skala funkcjonowania	fizycznego	8,10 [3,60; 12,61]	-2,84 [-9,37; 3,70]	10,94 [3,15; 18,73]	0,0067
	emocjonalnego	6,85 [1,94; 11,76]	-1,26 [-8,41; 5,89]	8,11 [-0,36; 16,59]	0,0603
	poznawczego	6,95 [1,77; 12,14]	1,21 [-6,26; 8,69]	5,74 [-3,15; 14,63]	0,2013
	społecznego	7,52 [0,83; 14,22]	-6,61 [-16,33; 3,12]	14,13 [2,62; 25,65]	0,0171

*wartości podane publikacji Lee 2023; **obliczona metodą najmniejszych kwadratów (LSM); EQ-5D-3L - ang. EuroQoL 5 dimensions Three-level version; EORTC QLQ-C30 - ang. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 Scale; LSMD - różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów.

Wyniki dla 24-tygodniowego okresu badania na podstawie LTE ALPHA (Kulasekararaj 2025)

Po pierwszej, randomizowanej fazie badania pacjenci przechodzili do drugiej otwartej fazy, trwającej kolejne 12 tygodni. Pacjenci z grupy kontrolnej byli przestawiani na podawanie DAN zamiast PLC, tj. ramię PLC-DAN, natomiast pacjenci z grupy badanej kontynuowali niezmienną leczenie (DAN + EKU lub RAW), tj. ramię DAN+DAN).

Na podstawie publikacji Kulasekararaj 2025 poniżej przedstawiono zaktualizowane wyniki randomizowanej fazy badania ALPHA, wraz z fazą otwartą – wyniki do 24 tygodni obserwacji. Zaktualizowane wyniki dla pierwszej, fazy badania obejmowały wszystkich finalnie zrandomizowanych pacjentów (86 pacjentów), a uzyskane wyniki potwierdziły istotnie statystyczną przewagę wnioskowanej terapii w skojarzeniu z RAW lub EKU nad PLC + RAW lub EKU opisaną w publikacji głównej Lee 2023.

Wyniki uzyskane z 24-tygodniowego okresu obserwacji wskazują na utrzymywanie się efektów terapii DAN + RAW lub EKU. W badaniu obserwowano m. in. utrzymanie wzrostu poziomu Hgb i spadku bezwzględnej liczby retikulocytów. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 16. Aktualizacja wyników fazy randomizowanej do 12 tyg. oraz wyniki analizy dla fazy otwartej do 24 tyg. (LTE ALPHA, Kulasekararaj 2025)

Zmiana względem wartości wyjściowych	DAN-DAN (+EKU/RAW) LSM (SE)		PLC-DAN (+EKU/RAW) LSM (SE)		Różnica pomiędzy grupami LSMD (SE)^* *	
	Tydzień 12	Tydzień 24	Tydzień 12	Tydzień 24	Tydzień 12	Wartość p
Zmiana poziomu hemoglobiny [g/dl] [główny punkt końcowy]	2,8 (0,2) N=57	2,9 (0,3) N=50	0,5 (0,3) N=28	2,3 (0,3) N=26	2,3 (0,4)	<0,0001
Zmiana bezwzględnej liczby retikulocytów [$\times 10^9/l$]	-92,5 (8,2) N=57	-87,9 (7,8) N=50	-0,8 (11,8) N=26	-53,6 (11,7) N=26	-91,7 (14,3)	<0,0001
Zmiana poziomu bilirubiny całkowitej [$\mu\text{mol/l}$]	-11,6 (1,5) N=57	-11,1 (2,2) N=55	-1,4 (2,2) N=29	-6,3 (2,9) N=27	-10,1 (2,6)	0,0002

² EQ-5D-5 (ang. EuroQoL-5D-5L) to 5-wymiarowy kwestionariusz do oceny jakości życia, najlepszy wyobraźalny stan zdrowia to 100, najgorszy wyobraźalny stan zdrowia to 0. Wyższe wyniki EQ VAS wskazują na lepszy stan zdrowia [źródło: AKL wnioskodawcy]

³ EORTC QLQ-C30 (ang. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30). 30-punktowy kwestionariusz, obejmuje pięć skal funkcjonalnych (fizycznej, roli, poznawczej, emocjonalnej i społecznej), globalne skale zdrowia i jakości życia. Wyniki wahają się od 0 do 100; wysoki wynik w skali funkcjonalnej oznacza wysoki poziom funkcjonowania [źródło: AKL wnioskodawcy]

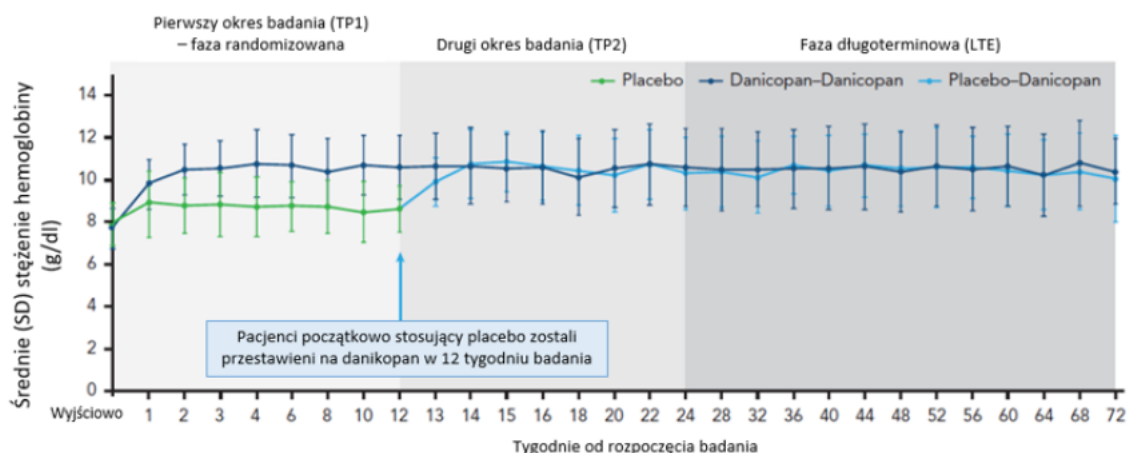
Zmiana względem wartości wyjściowych	DAN-DAN (+EKU/RAW) LSM (SE)		PLC-DAN (+EKU/RAW) LSM (SE)		Różnica pomiędzy grupami LSMD (SE)^ *	
	Tydzień 12	Tydzień 24	Tydzień 12	Tydzień 24	Tydzień 12	Wartość p
Zmiana poziomu dehydrogenazy mleczanowej [U/l]	-25,6 (7,9) N=56	-23,6 (11,3) N=54	-16,9 (11,4) N=28	1,0 (12,4) N=26	-8,7 (13,8)	0,5306
Zmiana nasilenia zmęczenia w skali FACIT-F	8,1 (0,9) N=56	6,2 (1,0) N=52	2,4 (1,3) N=28	5,6 (1,9) N=27	5,8 (1,6)	0,0004

*wartości podane publikacji Kulasekararaj 2025; ^analiza przeprowadzona z wykorzystaniem modelu efektów mieszanych dla powtarzanych pomiarów (MMRM); LSMD - różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów; LSM - średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów, DAN-DAN - grupa kontynuująca leczenie DAN w skojarzeniu z EKU lub RAW; PLC-DAN - grupa stosująca placebo z EKU lub RAW do 12 tyg. badania i danikopan z EKU lub RAW po 12 tyg. badania

Wyniki dla 72-tygodniowego okresu badania na podstawie LTE ALPHA (Kulasekararaj 2025)

Po zakończeniu drugiej fazy badania pacjenci kontynuowali leczenie w niezmienionym schemacie. Faza długoterminowa trwała do 72 tygodni. Uzyskane wyniki wskazują na utrzymanie efektu uzyskanego stosowaniem DAN. Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki dla fazy długoterminowej.

Skuteczność DAN w zakresie głównego punktu końcowego, tj. zmiany stężenia hemoglobiny utrzymywała się na zbliżonym poziomie do 72 tygodnia obserwacji. Zmiana poziomów hemoglobiny u osób otrzymujących w pierwszej fazie PLC uległa poprawie w drugim okresie badania po przejściu na terapię DAN w 12 tygodniu. Bezwzględne wartości hemoglobiny w obu ramionach były zbliżone w 14. tygodniu i utrzymywały się do 72. tygodnia, co przedstawiono na poniższym rysunku.

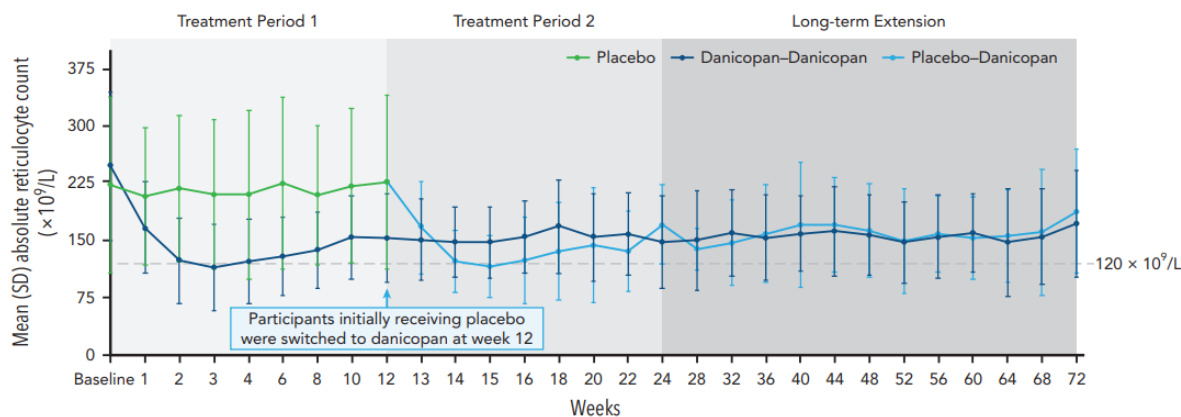


Tydzień	BL	1	2	3	4	6	8	10	12	13	14	15	16	18	20	22	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60	64	68	72
Danicopan-Danicopan, n	57	50	55	46	52	50	46	38	47	42	45	40	46	40	41	43	47	42	45	38	43	42	40	36	41	35	36	42	38
Placebo-Danicopan, n	29	25	26	24	27	27	24	22	24	24	23	22	26	23	21	21	20	21	21	23	21	20	23	19	21	21	22	21	20

Rysunek 2. Zmiana średniego stężenia hemoglobiny (Hgb) w ciągu 72 tygodni, w badaniu ALPHA

Ponadto, klinicznie istotne zwiększenie poziomu Hgb przy braku transfuzji zaobserwowano u 29,6% i 46,2% uczestników w grupie przechodzącej z PLC na DAN, odpowiednio w 24. tyg. i 72. tyg. terapii.

W ramieniu DAN redukcje bezwzględnej liczby retikulocytów obserwowano w pierwszych tygodniach leczenia i utrzymywała się ona do 72. tygodnia okresu badania. W ramieniu placebo zmiany od punktu początkowego do 12. tygodnia w bezwzględnej liczbie retikulocytów były minimalne. Poprawę obserwowano od 12 tygodnia po zmianie leczenia z PLC na DAN. Rzeczywiste wartości bezwzględnej liczby retikulocytów stały się porównywalne w obu ramionach od 13. tygodnia i utrzymywały się do 72. tygodnia badania.

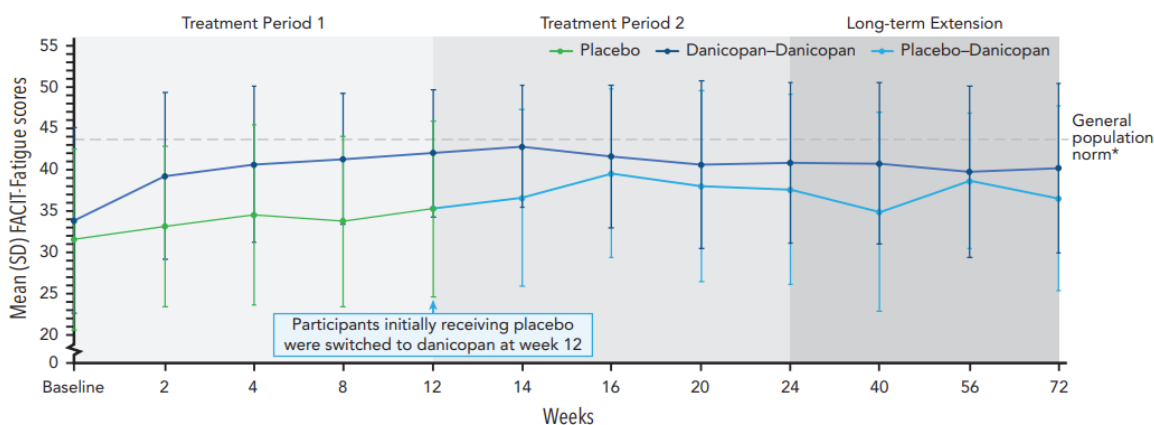


Week	BL	1	2	3	4	6	8	10	12	13	14	15	16	18	20	22	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60	64	68	72
Danicopan-Danicopan, n	57	47	53	46	50	47	44	37	45	38	40	39	42	39	41	40	42	39	40	36	39	37	38	31	38	30	30	33	36
Placebo-Danicopan, n	28	23	24	22	23	24	22	20	22	22	23	22	25	21	19	18	15	16	17	19	14	18	16	13	14	16	17	16	17

Rysunek 3. Redukcja bezwzględnej liczby retikulocytów w ciągu 72 tygodni, w badaniu ALPHA

Średnie poziomy LDH pozostały dobrze kontrolowane (<1,5× górnej granicy normy) w obu ramionach leczenia od wartości początkowej do 72. tyg. terapii, mimo że w pierwszych fazach badania zmiana LDH nie była istotna statystycznie.

W ramieniu DAN klinicznie istotną poprawę zmęczenia (>5 punktów) na podstawie wyników w skali FACIT-Fatigue zaobserwowano w 12. tygodniu okresu badania i utrzymywała się ona do końca badania. Pacjenci w ramieniu PLC wykazali minimalne zmiany w wynikach FACIT-Fatigue od wartości początkowej do 12. tygodnia; Klinicznie istotną poprawę zaobserwowano w 24. tygodniu, czyli 12 tygodni po zmianie leczenia z PLC na DAN. Do 72. tygodnia badania rzeczywiste wyniki w ramieniu PLC-DAN pozostały nieco niższe niż w ramieniu DAN-DAN.



Week	BL	2	4	8	12	14	16	20	24	40	56	72
Danicopan-Danicopan, n	56	56	57	45	52	52	53	47	50	52	51	48
Placebo-Danicopan, n	28	28	28	21	25	26	26	23	27	24	23	24

Rysunek 4. Poprawa zmęczenia w skali FACIT-Fatigue w ciągu 72 tygodni, w badaniu ALPHA

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla danikopanu vs inhibitory C5

Dodanie danikopanu (DAN) do terapii inhibitorami C5 (C5i) w RCT ALPHA, jak i jego przedłużeniu LTE ALPHA wskazywało na akceptowalny profil bezpieczeństwa i nie obserwowano żadnych nowych sygnałów dot. bezpieczeństwa w perspektywie długoterminowej.

Wyniki dla 12 tyg. okresu obserwacji, porównanie DAN + C5i (n=49) vs placebo (PLC) + C5i (n=24)

Analizowano profil bezpieczeństwa wnioskowanej terapii w populacji 73 chorych, gdzie mediana czasu trwania leczenia wynosiła 84 dni. U 11 (22%) pacjentów dawka DAN została zwiększona do 200 mg 3 x na dobę, a u jednego pacjenta dawkę zredukowano ze względu na COVID-19.

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) odnotowano u 71% pacjentów w grupie przyjmującej DAN + C5i (35/49 pacjentów, 106 TEAE) w porównaniu do 63% w grupie PLC + C5i (15/24 pacjentów, 65 TEAE). TEAE związane z leczeniem były nieznacznie częstsze w grupie PLC niż DAN. Jednak poważne TEAE, TEAE 3 st. zgłaszano częściej w grupie DAN. W żadnej z grup nie odnotowano zgonu, zakażenia meningokowego lub przerwania leczenia z powodu hemolizy. TEAE związane z leczeniem dot. enzymów wątrobowych zgłoszono odpowiednio u 12% i 8% pacjentów w grupach DAN i PLC, ale żadne z nich nie było poważne. W grupie leczonej DAN wystąpiły 2 przypadki hemolizy w ocenie badacza (żaden z nich nie był poważny), a pacjenci kontynuowali leczenie.

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza nie wykazała jednak statystycznie istotnych ($p > 0,05$) różnic pomiędzy ryzykiem występowania jakichkolwiek TEAE w grupie DAN czy PLC, dodanych do terapii C5i. Szczegółowe informacje w tabeli poniżej.

Tabela 17. Zdarzenia niepożądane dla porównania danikopanu z inhibitorami C5 do 12 tyg. RCT ALPHA

Zdarzenia niepożądane		DAN + EKU/RAW, N=49	PLC + EKU/RAW, N=24	DAN + EKU/RAW vs PLC + EKU/RAW	Wartość p [^]
		n (%)	n (%)	RR/ Peto OR [95% CI] [^]	
TEAE ogółem		35 (71)	15 (63)	1,14 [0,83; 1,72]	>0,05
poważne TEAE	ogółem	2 (4)	1 (4)	0,98 [0,14; 7,34]	>0,05
	ból brzucha	0	1 (4)	Peto OR=0,05 [0,0007; 3,01]	>0,05
	niedokrwistość	0	1 (4)	Peto OR=0,05 [0,0007; 3,01]	>0,05
	zapalenie pęcherzyka żółciowego	1 (2)	0	Peto OR=4,44 [0,07; 287,73]	>0,05
	COVID-19	1 (2)	0	Peto OR=4,44 [0,07; 287,73]	>0,05
TEAE związane z leczeniem		9 (18)	7 (29)	0,63 [0,28; 1,49]	>0,05
poważne TEAE związane z leczeniem		0	0	-	-
TEAE 3 st.		7 (14)	3 (13)	1,14 [0,36; 3,86]	>0,05
AESI	zakażenie meningokokowe	0	0	-	-
	podniesienie poziomu enzymów wątrobowych	6 (12)	2 (8)	1,47 [0,38; 6,14]	>0,05
TEAE prowadzące do wycofania stosowanego leczenia		2 (4)	1 (4)	0,98 [0,14; 7,34]	>0,05
zgon		0	0	-	-

[^]wartości obliczone przez wnioskodawcę na podstawie danych w publikacji referencyjnej

AESI, zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu; CI, przedział ufności; DAN, danikopan; EKU, ekulizumab; Peto OR, iloraz szans obliczany metodą Peto; PLC, placebo; RAW, rawulizumab; RR, ryzyko względne; TEAE, zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

Wśród najczęściej raportowanych TEAE 1-2 st. ($u \geq 10\%$ pacjentów) w terapii skojarzonej DAN + C5i odnotowano istotne statystycznie ($p < 0,05$) zmniejszenie szans wystąpienia niedokrwistości (Peto OR = 0,05, 95%CI: 0,002; 0,89; NNT=13), astenii (Peto OR = 0,04, 95%CI: 0,004; 0,50; NNT=9) i bezsenności (Peto OR = 0,04, 95%CI: 0,004; 0,50; NNT=9), w porównaniu ze stosowaniem PLC + C5i.

Wyniki dla 24 tyg. okresu obserwacji (n=80, 12 tyg. fazy randomizowanej + 12 tyg. fazy otwartej)

Analizowano profil bezpieczeństwa dla 24-tygodniowego okresu obserwacji wśród 80 pacjentów, którzy przyjęli DAN. Zwiększenie dawki leku do 200 mg 3 x na dobę nastąpiło u blisko 72% pacjentów z grupy otrzymującej DAN w obydwu okresach badania i u blisko 61% chorych przyjmujących PLC przez 12 tyg., a następnie DAN przez kolejne 12 tyg. Podczas 24 tyg. obserwacji, podobnie jak w przypadku pierwszej fazy randomizowanej, nie stwierdzono zgonów, zakażeń meningokokowych lub przerwania leczenia z powodu hemolizy.

Spośród 80 chorych stosujących DAN, TEAE wystąpiły u 90% chorych (464 zdarzenia). Poważne TEAE związane ze stosowaniem DAN odnotowano u 2 pacjentów, tj. zaburzenia żołądkowo-jelitowe, wzrost poziomu bilirubiny oraz ból głowy. Sześć TEAE u czterech pacjentów prowadziło do przerwania leczenia. Cztery TEAE zgłoszono jako przełom hemolityczny w ocenie badacza, ale tylko 1 TEAE było związane ze wzrostem LDH $>2 \times$ GGN i potencjalnie spełniało definicję przełomu hemolitycznego stosowaną w innych badaniach klinicznych (ostatecznie ww. pacjent kontynuował leczenie a przełom ustąpił).

Wyniki dla długofalowej oceny bezpieczeństwa (2-letni okres obserwacji) wg LTE ALPHA (n=84)

Po zakończeniu 24-tyg. okresu trwania badania ALPHA, pacjenci mogli uczestniczyć w fazie przedłużonej (LTE), w której kontynuowali stosowanie danikopanu dodanego do RAW lub EKU w okresie do 2 lat terapii. Spośród 84 uczestników eksponowanych na DAN, mediana całkowitego czasu trwania leczenia wyniosła 508 dni a blisko 74% uczestników osiągnęło maks. dawkę 200 mg.

Blisko 99% pacjentów doświadczyło ≥ 1 TEAE podczas leczenia DAN. Ciężkie TEAE uważane przez badaczy za związane z leczeniem DAN zgłoszono tylko u 1 uczestnika podczas fazy randomizowanej (pierwsze 12 tyg.: wzrost poziomu bilirubiny i zapalenie trzustki) oraz u 1 uczestnika podczas kolejnych 12 tyg. fazy otwartej badania (tj. ból głowy). Nie zaobserwowano żadnych ciężkich TEAE związanych z DAN w LTE ALPHA. Jednak odnotowano jeden zgon w trakcie LTE z powodu ostrego zapalenia płuc u uczestnika z niedokrwistością aplastyczną otrzymującego cyklosporynę. Ostatecznie ustalono, że zgon nie był związany z ocenianą terapią.

Przez cały okres badania przerwanie leczenia DAN odnotowano u 6 uczestników z powodu 8 TEAE, które obejmowały zapalenie trzustki, zwiększoną aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększoną aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększone stężenie bilirubiny we krwi, zwiększone stężenie enzymów wątrobowych, zapalenie pęcherzyka żółciowego, niedokrwistość aplastyczną (w fazie LTE) i nieprawidłową czynność wątroby. Większość tych zdarzeń wystąpiła w pierwszych 24 tyg. obserwacji. Wystąpienie zapalenia pęcherzyka żółciowego i niedokrwistości aplastycznej uznano ostatecznie za niezwiązane z leczeniem DAN.

Najczęściej występujące TEAE (z częstością $\geq 5\%$ w całej populacji) to głównie COVID-19, gorączka i ból głowy.

4.2.1.3. Wyniki porównania pośredniego (MAIC) dla danikopan vs pegcetakoplan

W związku z brakiem randomizowanych badań umożliwiających porównanie bezpośrednio wnioskowanej technologii z aktualnie refundowanym pegcetakoplanem (PEG) wnioskodawca zdecydował o przeprowadzeniu skorygowanego porównania pośredniego (ang. matching-adjusted indirect comparison; MAIC)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted header row]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted header row]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted header row]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted header row]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted header row]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted header row]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted header row]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

4.2.1.4. Wyniki dodatkowe dla skuteczności i bezpieczeństwa danikopanu – badania o niższej wiarygodności

W przeglądzie wnioskodawcy uwzględniono również wyniki jednoramiennego badania ACH471-101 (NCT03472885, Kulasekararaj 2021, Kulasekararaj 2020) oceniającego bezpieczeństwo i skuteczność danikopanu (DAN) w połączeniu z ekulizumabem (EKU) w populacji z PNH oraz w związku z brakiem rzetelnych danych w zakresie skuteczności praktycznej DAN włączono też dwa opisy przypadków, tj. Füreder 2024 (dwie pacjentki, u których oceniano skuteczność DAN dodanego do leczenia rawulizumabem – RAW) oraz Georgiou 2024 (jedna pacjentka, u której oceniano skuteczność i bezpieczeństwo DAN dodanego do RAW oraz jakość życia z objawową niedokrwistością z powodu EVH).

Badanie ACH471-101

Do badania zakwalifikowano 12 chorych, którzy przyjmowali leczenie przez 24. tygodnie fazy głównej badania (tj. DAN w dawce początkowej 100 mg / 150 mg 3 x na dobę a następnie eskalacja dawki do maks. 200 mg 3 x na dobę w odstępach 4-tyg., w oparciu o tolerancję leczenia i wartość Hgb do 12. tyg. i EKU w stabilnej dawce). W tej fazie nie była dozwolona zmiana terapii ekulizumabem na inny inhibitor C5. Po zakończeniu ww. okresu, pacjenci mogli uczestniczyć w fazie przedłużonej, w której kontynuowali stosowanie dotychczasowego leczenia.

Spośród uczestników badania, jeden z pacjentów zakończył udział po otrzymaniu 2 dawek DAN ze względu na poważne AEs, które nie były powiązane z samym leczeniem. Pozostali uczestnicy (n=11) ukończyli fazę główną badania i kontynuowali terapię w ramach jego przedłużenia.

Mediana wieku uczestników badania wynosiła 48 lat, natomiast zakwalifikowano też 2 chorych w wieku wyższym, niż założono w kryteriach włączenia (pacjenci w 67 i 72 r.ż.). U pacjentów obserwowano nieznaczne podwyższenie wyjściowego poziomu LDH pomimo terapii EKU (średnia 244,5 U/l). Wszyscy chorzy mieli niedokrwistość (średnia Hgb = 7,9 g/dl), u wszystkich uczestników z wyjątkiem jednego raportowano przetoczenia czerwonych krwinek w wywiadzie, ze średnią wynoszącą 2,8 transfuzji (średnia 4,5 jednostki) w czasie 24 tyg. poprzedzających badanie.

Pierwszorzędowy punkt końcowy: zmiana stężenia hemoglobiny (Hgb) w 24. tyg.

Wykazano istotny statystycznie ($p < 0,05$) wzrost stężenia Hgb w 24. tyg. (średnia 10,33 g/dl) względem poziomu wyjściowego (średnia 7,94 g/dl) w wyniku leczenia DAN w terapii skojarzonej z EKU. Różnica ta była istotna klinicznie – wzrost o ≥ 2 g/dl.

Tabela 20. Wyniki dla punktu końcowego – zmiana stężenia hemoglobiny do 24. tyg. w badaniu ACH471-101

Punkt końcowy		DAN + EKU (n=11)		Wartość p [^]
		średnia \pm SD		
Wartość stężenia Hgb [g/dl]	wartość wyjściowa	7,94 \pm 1,43		-
	12. tydzień	9,47 \pm 1,56		-
	24. tydzień	10,33 \pm 1,66		<0,0001

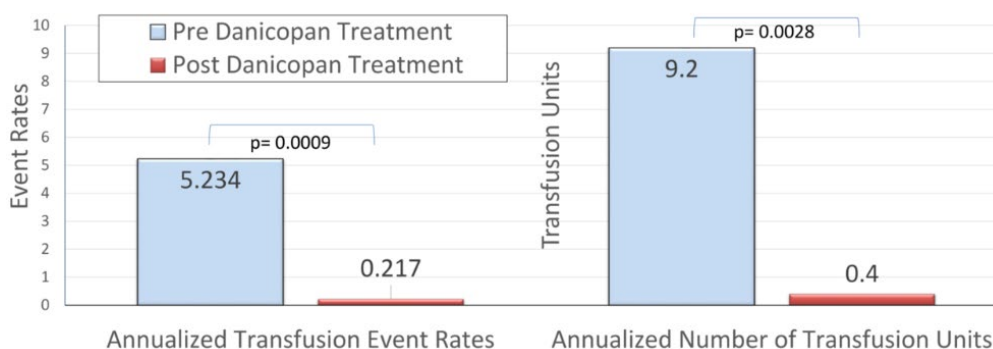
[^] wartości podane w referencji Kulasekararaj 2021 - wartość p dla porównania 24 tygodnie vs wartość wyjściowa DAN, danikopan; EKU, ekulizumab; Hgb, hemoglobina; SD, odchylenie standardowe

Pozostałe drugorzędowe punkty końcowe

Osiągnięto również istotne statystycznie wyniki dla terapii DAN+EKU w zakresie:

- zmniejszenia liczby retikulocytów w 24 tyg. względem wartości wyjściowej (z 219 na 135 x 10³/ μ l);
- spadku stężenia bilirubiny całkowitej (z 2,17 na 1,35 mg/dl) i bezpośredniej (z 0,51 na 0,37 mg/dl) w 24. tyg. względem poziomu wyjściowego;
- poprawy wyniku w skali oceniającej zmęczenie (FACIT-F) po 24 tyg. leczenia względem wartości wyjściowej (wzrost o 11 pkt w FACIT-F; z 34 na 45 pkt, gdzie wyższy wynik oznacza mniejsze nasilenie zmęczenia);
- zmniejszenia wartości rocznego wskaźnika transfuzji i rocznego wskaźnika przetoczonych jednostek krwi, w porównaniu do okresu, w którym pacjenci stosowali wyłącznie EKU (95,8% redukcja częstości transfuzji w wyniku dodania DAN – patrz rysunek poniżej; Kulasekararaj 2020).

Leczenie przez 24 tygodnie DAN + EKU nie prowadziło jednak do istotnej statystycznie zmiany stężenia dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w porównaniu do wartości wyjściowych (średnia 1,06 na początku badania vs 1,04 x GGN, po 24 tyg., $p=0,6927$).



Rysunek 5. Wpływ danikopanu na roczne zapotrzebowanie na transfuzję w badaniu ACH471-101

Rysunek pochodzi z abstraktu konferencyjnego Kulasekararaj 2020

Profil bezpieczeństwa

U wszystkich pacjentów wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE, n=12) a większość z nich miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (najczęściej kaszel, ból głowy czy zapalenie nosogardzieli). Poważne TEAE wystąpiły u 4 pacjentów (ok. 33%):

- u jednego pacjenta wystąpił epizod niedokrwistości stopnia 3., który ustąpił (niezwiązane ze stosowaniem DAN);
- u kolejnego z nich zaobserwowano wzrost stężenia bilirubiny bezpośredniej stopnia 3 spowodowany przełomem hemolitycznym (BTH);
- u pacjenta z neutropenią w wywiadzie wystąpiło poważne TEAE w postaci zapalenia płuc, wymóg hospitalizacji i przetoczenia krwi (związek tego TEAE ze stosowaniem DAN uznano za mało prawdopodobny),
- u jednego pacjenta wystąpiło poważne, ciężkie (st. 4) TEAE w postaci pogorszenia nadciśnienia płucnego/ obrzęku płuc po 2 dawkach badanego leku (związek tego TEAE ze stosowaniem DAN uznano za mało prawdopodobny, ale podawanie leku zostało zakończone – pacjent wycofał się z badania).

Opisy przypadków Füreder 2024 i Georgiou 2024

W badaniu Füreder 2024 opisano dwie dorosłe pacjentki z PNH i niepełną odpowiedzią (przetrwała niedokrwistością) pomimo leczenia rawulizumabem (RAW). Stosowały one danikopan (DAN) w dawce 150 mg 3 x na dobę (70-letnia pacjentka nr 1 – przez 19 tygodni, a 23-letnia pacjentka nr 2 przez 13 tygodni). U obu pacjentek odnotowano choroby współistniejące. Po rozpoczęciu terapii DAN po kilku tygodniach u obu pacjentek zaobserwowano poprawę poziomu Hgb, obniżenie liczby retikulocytów, redukcję nasilenia zmęczenia i obniżenie poziomu bilirubiny oraz LDH. U obu pacjentek rozwinęła się łagodna i przemijająca hemoliza (rozpoczynająca się w 10. tyg. u pacjentki nr 1 możliwie spowodowana przyjęciem szczepionki i infekcją układu oddechowego; i w 8. tyg. u pacjentki nr 2) nie spełniająca kryteriów BTH. U żadnej z pacjentek nie przeprowadzono transfuzji krwi i nie odnotowano żadnych TEAE związanych z leczeniem.

W badaniu Georgiou 2024 opisano przypadek 34-letniej kobiety, która otrzymała diagnozę PNH w USA w 2007 r. a w 2012 r. przeniósł się do Szwajcarii z nieprawidłowymi wynikami w zakresie poziomu Hgb 87 g/dl, bezwzględnej liczby retikulocytów: $128 \times 10^9/l$, liczby neutrofilów: $4 \times 10^9/l$, liczby płytek krwi: $308 \times 10^9/l$, poziomu LDH 1200 U/l. Rozpoczęto u niej początkowo terapię EKU (900 mg co 2 tygodnie), co doprowadziło do opanowania objawów związanych z hemolizą wewnątrznaczyniową. Pacjentka nadal cierpiała na anemię i nadal odczuwała zmęczenie (poziom Hgb: 80-90 g/l, poziom LDH: prawidłowy). W 2020 roku pacjentka została przestawiona na terapię RAW dla wygody (3300 mg co 8 tygodni), jednak nadal występowała niedokrwistość objawowa. W listopadzie 2023 r. dołączono do terapii stosowanie DAN (150 mg 3 x dziennie). Po 3,5 miesiącach stosowania danikopanu poziom Hgb i bezwzględna liczba retikulocytów prawie się unormowały (odpowiednio 115 g/l i $60 \times 10^9/l$), co spowodowało poprawę jakości życia przy braku zmęczenia związanego z anemią. Nie zgłoszono żadnych TEAE związanych z danikopaniem, a pacjentka nadal kontynuuje leczenie. Przypadek ten stanowi potwierdzenie akceptowalnego profilu bezpieczeństwa i skuteczności DAN z RAW u pacjentów z przetrwałą hemolizą zewnątrznaczyniową (EVH).

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa dla danikopanu wg ChPL Voydeya

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: gorączka (25%), ból głowy (19,8%), bóle kończyn oraz zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (po 11,5%).

Lista działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym

Poniżej podsumowano działania niepożądane obserwowane w badaniu klinicznym. Zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz według częstości występowania zostały określone jako bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$).

Poniżej przedstawiono działania niepożądane zakwalifikowane jako bardzo częste lub częste w przypadku leczenia produktem Voydeya bez względu na stopień nasilenia.

Tabela 21. Częste działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych danikopaniem wg ChPL Voydeya

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Kategoria częstości występowania
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	bardzo często
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie tętnicze	często
Zaburzenia żołądka i jelit	wymioty	często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych ^a	bardzo często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	bóle kończyn	bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka	bardzo często

a) termin ten obejmuje: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, nieprawidłowa czynność wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i zwiększenie aktywności aminotransferaz.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Podczas 12-tygodniowego randomizowanego kontrolowanego okresu badania ALXN2040-PNH-301 u 14,0% pacjentów przyjmujących danikopan odnotowano nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych związane ze zwiększeniem aktywności ALT. U 8,8% uczestników zaobserwowano trzykrotne, a u 5,3% - pięciokrotne przekroczenie górnej granicy normy aktywności ALT. Wszystkie przypadki podwyższenia aktywności enzymu były przemijające, u żadnego z pacjentów nie wystąpiły niepokojące objawy. Niektóre przypadki podwyższenia wystąpiły w kontekście hemolizy.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Dotychczas nie ustalono skuteczności terapii wyłącznie danikopaniem – preparatu nie wolno podawać w monoterapii. Leczenie inhibitorami dopelniacza zwiększa podatność na zakażenia bakteryjne, w tym wywoływane przez *Neisseria meningitidis*. Pacjenci mający otrzymać danikopan muszą być zaszczepieni (zgodnie z aktualnymi wytycznymi krajowymi) przeciwko meningokokom.

Ciężkie zakażenia

Zakażenia meningokokowe

Pacjenci, którzy rozpoczynają leczenie wcześniej niż przed upływem 2 tygodni po otrzymaniu szczepionki przeciw meningokokom, muszą otrzymywać profilaktyczną antybiotykoterapię przez 2 tygodnie po szczepieniu. Pacjenci muszą być zaszczepieni przeciwko serogrupom A, C, Y i W135; jeśli to możliwe, zaleca się także szczepienie przeciwko serogrupie B.

Wszystkich pacjentów leczonych danikopaniem należy monitorować pod kątem wczesnych objawów zakażenia meningokokowego i sepsy.

Inne ciężkie zakażenia

Przy leczeniu danikopanem pacjentów z czynnym zakażeniem ogólnoustrojowym należy zachować ostrożność. Danikopan selektywnie blokuje aktywację alternatywnego szlaku dopełniacza, dlatego pacjenci mogą wykazywać zwiększoną podatność na ciężkie zakażenia wywoływane przez bakterie inne niż *Neisseria meningitidis*. Przed rozpoczęciem leczenia danikopanem dodatkowo do terapii rawulizumabem lub ekulizumabem zaleca się rozpoczęcie szczepień pacjentów zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień.

Niska masa ciała

Leczonych danikopanem pacjentów o masie ciała poniżej 60 kg należy monitorować pod kątem działań niepożądanych z powodu spodziewanej zwiększonej ekspozycji.

Ciężkie zaburzenia czynności nerek

Pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, u których dawka danikopanu została zwiększona do 150 mg trzykrotnie w ciągu doby, należy monitorować celem rozpoznania działań niepożądanych podczas leczenia danikopanem z uwagi na spodziewaną zwiększoną ekspozycję.

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

W badaniach klinicznych obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT). Zaleca się wykonanie badań enzymów wątrobowych przed rozpoczęciem terapii. Po rozpoczęciu leczenia zaleca się wykonywanie rutynowych badań biochemicznych zgodnie z zaleceniami leczenia PNH. Jeśli zwiększenie stężenia enzymów jest istotne klinicznie lub jeśli u pacjenta wystąpią objawy, należy rozważyć przerwanie lub zaprzestanie leczenia. Nie zaleca się stosowania danikopanu u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Przerwanie leczenia

W przypadku przyjmowania dawek większych niż 200 mg trzykrotnie na dobę u zdrowych ochotników zwiększenie aktywności ALT następowało po zaprzestaniu leczenia bez zmniejszania dawki. W przypadku przerwania leczenia dawkę danikopanu należy zmniejszać w ciągu 6 dni.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA

W ramach wyszukiwania informacji dot. bezpieczeństwa produktu leczniczego Voydeya zapoznano się z materiałami zamieszczonymi na stronach internetowych instytucji URPL, EMA oraz FDA. Nie odnaleziono informacji o działaniach niepożądanych innych, niż przedstawione w ChPL.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie WHO

Na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii danikopanem. Na dzień 03.03.2025 r. zgłoszono 63 działania niepożądane. Niemal wszystkie zgłoszenia (90%) pochodziły z regionu amerykańskiego (jedynie 6% z Europy). Prawie połowa (49%) zareportowanych przypadków zgłoszonych działań niepożądanych dotyczyła kobiet, jednak w blisko 81% wiek populacji nie był znany.

Poniżej przedstawiono najczęściej ($\geq 5\%$) raportowane działania niepożądane wg WHO. Największy odsetek działań niepożądanych dotyczył kategorii: nieprawidłowych parametrów biochemicznych (18%), zaburzeń układu nerwowego oraz zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (po 14%), zaburzeń żołądka i jelit (11%), urazów, zatruc i powikłań po zabiegach (10%).

Tabela 22. Zestawienie wybranych, najczęstszych ($\geq 5\%$) działań niepożądanych danikopanu wg WHO

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Nieprawidłowe parametry biochemiczne	20 (18%)
obniżenie poziomu hemoglobiny	9
obniżenie liczby płytek krwi	4
obniżenie stężenia bilirubiny w osoczu krwi	3
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	11 (10%)
stosowanie niezgodne z zaleceniami	5
nieprawidłowości związane z pominięciem dawki leku	2
wypadki komunikacyjne	2

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia układu nerwowego	16 (14%)
ból głowy	7
zaburzenia pamięci	2
zaburzenia poznawcze, tzw. „mgła mózgowa”	1
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	15 (14%)
zmęczenie	6
nieskuteczność leku	3
astenia	1
Zaburzenia żołądka i jelit	12 (11%)
ból brzucha	2
biegunka	2
zaburzenia żołądkowo-jelitowe	2
Zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego	9 (8%)
anemia	3
przełom hemolityczny	2
hemoliza zewnątrznaczyniowa	2
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	6 (5%)
ból pleców	3
ból kończyn	3
artralgia	1

Źródło: baza VigiAccess (<https://www.vigiaccess.org/>), data odczytu: 03.03.2025

5. Ocena analizy ekonomicznej

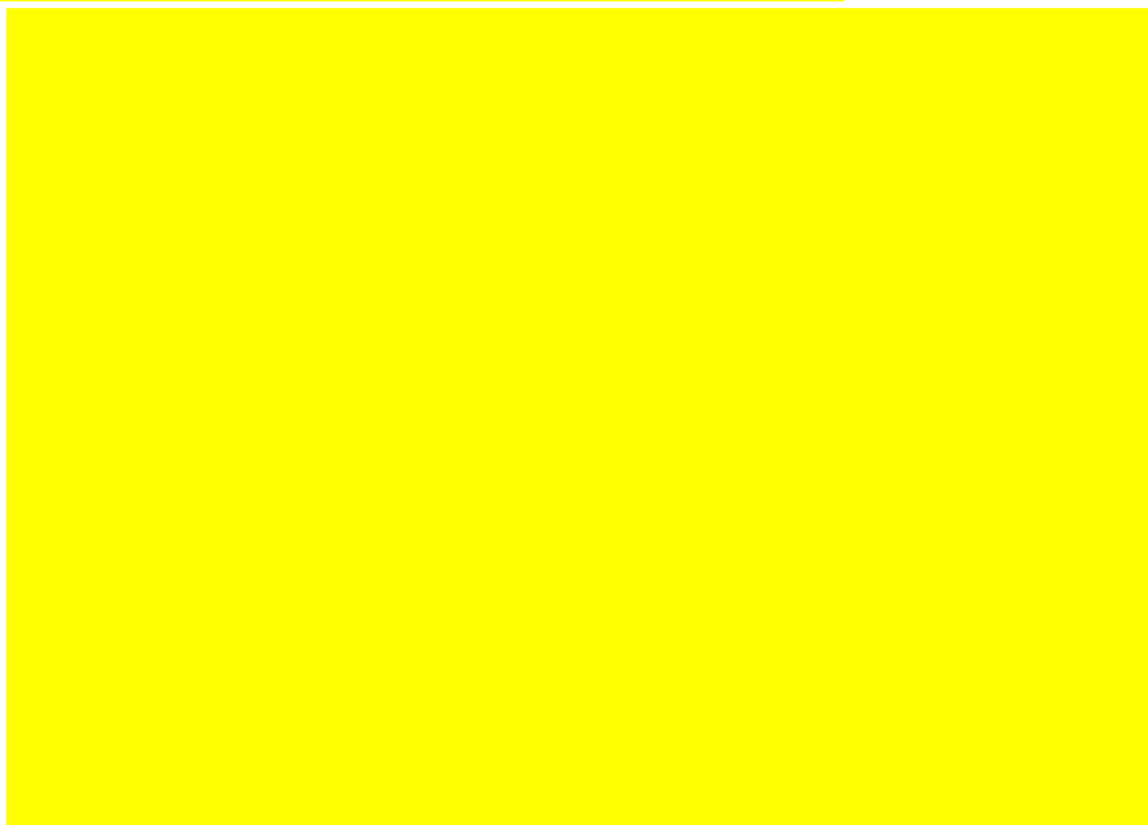
Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Voydeya (danikopan, DAN) 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.

Wnioskodawca przedstawił analizę użyteczności kosztów, jednak należy zwrócić uwagę, że wobec założenia o braku różnic względem pegcetakoplanu de facto przedstawiono CMA. W modelu porównano stosowanie DAN z kontynuacją terapii inhibitorami C5 (rawulizumab i ekulizumab traktowane łącznie, C5i, porównanie DAN + C5i vs. C5i) oraz terapię z wykorzystaniem pegcetakoplanu (PEG, porównanie DAN + C5i vs. PEG). Perspektywa NFZ (tożsama ze wspólną), dożywotni horyzont czasowy (). Model Markowa wnioskodawcy uwzględnia



Rysunek 6. Schemat modelu wnioskodawcy

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna na podstawie badania RCT ALPHA. Należy zaznaczyć, że w analizie podstawowej przyjęto taką samą skuteczność danikopanu i pegcetakoplanu. Uwzględniono koszty leków i ich podania, monitorowania oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (w tym koszty przetoczeń, przeładowania żelazem i przełomów hemolitycznych). Użyteczności w analizie podstawowej na podstawie badania ALPHA i PEGASUS.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 23. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy

Kategoria	DAN + C5i	PEG	C5i
Koszt leczenia [zł]			
Efekt [QALY]			
Koszt inkrementalny [zł]	-	-6 612 142,43	
Efekt inkrementalny [QALY]	-	0,00	
ICUR [zł/QALY]	-	nie dotyczy	5 093 702

Stosowanie DAN + C5i w miejsce PEG jest zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy tańsze o 6,61 mln zł, przy takich samych efektach zdrowotnych. Z kolei stosowanie DAN + C5i w miejsce C5i wiąże się z większymi efektami zdrowotnymi i większymi kosztami – oszacowany ICUR wynosi 5,09 mln zł. Aktualna wysokość progu użyteczności kosztowej to 217 641 zł/QALY.

Analicyści Agencji sprawdzili RSS obowiązujące dla komparatorów, co wpłynęło na zmianę wnioskowania. Obliczenia własne patrz

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Progowe ceny zbytu netto leku Voydeya, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowany w analizie podstawowej, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynoszą [redacted], odpowiednio dla opakowania 100 + 50 mg i 100 + 100 mg.

Wnioskodawca przedstawił badanie RCT dowodzące wyższości wnioskowanej interwencji nad refundowanym komparatorem, zatem **nie zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Analiza wrażliwości prawidłowa, [redacted]

W analizie deterministycznej przetestowano [redacted]

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 24. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywności ()
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, 3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna, założenia i struktura modelu prawidłowe. Model czytelny i uporządkowany. Działanie makr prawidłowe.

Wnioskodawca przedstawił porównanie z komparatorem zbiorczym, tj. ekulizumabem i rawulizumabem traktowanymi wspólnie jako inhibitory C5. Z uwagi na różnice w kosztach terapii ww. lekami dobra praktyka oceny HTA sugerowałaby przedstawienie osobno porównania z ekulizumabem i osobno z rawulizumabem, przy jednoczesnym zaznaczeniu, że rawulizumab jest stosowany przez większość pacjentów, a jego udział szybko rośnie (po objęciu refundacją we wrześniu 2023 r. udział w liczbie terapii 11%, do czerwca 2024 r. już 53%). Należy jednak zaznaczyć, że koszty inhibitorów C5 nie wpływają na ostateczne wnioskowanie, ponieważ ich koszty są takie same w obydwu ramionach porównania DAN + C5i vs. C5i. Z kolei dla porównania DAN vs. PEG scenariusze skrajne zakładające stosowanie wyłącznie EKU lub RAW nie zmieniają wnioskowania.

Wnioskodawca wskazuje, że najważniejszym ograniczeniem analizy jest brak dowodów naukowych najwyższej jakości dla porównania DAN vs. PEG (wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie MAIC i przedstawił CMA).

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

5.3.3. Ocena walidacji

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca nie odnalazł innych analiz ekonomicznych pozwalających na przeprowadzenie walidacji konwergencji, ani badań umożliwiających przeprowadzenie walidacji zewnętrznej.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji sprawdzili RSS obowiązujące dla komparatorów.

Dodatkowo

w modelu uwzględniono zmiany populacji na podstawie danych NFZ (patrz rozdział 5.3.4).

Tabela 25. Wyniki analizy podstawowej AOTMiT

Kategoria	DAN + C5i	PEG
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]	-	

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

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. Przyjęto, że wnioskowana technologia w przypadku refundacji będzie włączona do istniejącego programu lekowego B.96 „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)”. Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w 3 letnim horyzoncie czasowym.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Liczebność populacji docelowej dla leku Voydeya, uwzględniając wnioskowane wskazanie, tj. pacjentów z PNH oparto o dane dot. liczby pacjentów włączonych do programu lekowego B.96, kontynuujących leczenie w latach 2018-2021 oraz [REDACTED]

[REDACTED] Na podstawie danych NFZ, informacji przedstawionych w analizach AOTMiT dla rawulizumabu oraz pegcetakoplanu oraz [REDACTED] określono [REDACTED]

[REDACTED] prawdopodobieństwo zastosowania danikopanem oraz wystąpienia u chorych niedokrwistości i wynikającej z niej dyskwalifikacji z leczenia.

Udziały

W wariantach podstawowym analizy, uwzględniono rozpoczęcie leczenia danikopanem w scenariuszu nowym wśród pacjentów, którzy rozpoczynaliby leczenie pegcetakoplanem w scenariuszu istniejącym na poziomie [REDACTED] natomiast w kolejnych latach na poziomie [REDACTED]

Koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono koszty interwencji (danikopan), koszty podania pozostałych leków stosowanych w skojarzeniu z danikopanem (ekulizumab lub rawulizumab), diagnostyki i monitorowania leczenia, leczenia zdarzeń niepożądanych (przeładowania żelazem, przetoczeń preparatów krwi oraz leczenia przełomu hemolitycznego), a także dodatkowej opieki medycznej w postaci antybiotykoterapii.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 26. Liczebność populacji wg wnioskodawcy

Populacja	I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku			
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym			

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet – oszacowania wnioskodawcy [zł]

Wariant	Perspektywa NFZ		
	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący			
Minimalny			
Prawdopodobny			
Maksymalny			
Scenariusz nowy			
Minimalny			
Prawdopodobny			
Maksymalny			
Koszty leku Voydeya			
Minimalny			
Prawdopodobny			
Maksymalny			
Koszty inkrementalne			
Minimalny	-8 086	-375 262	-830 828
Prawdopodobny	-642 844	-2 376 778	-4 398 374
Maksymalny	-1 441 442	-5 039 556	-8 818 346

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Voydeya spowoduje spadek wydatków NFZ o 0,64 mln zł w I roku, o 2,38 mln zł w II roku i o 4,40 mln zł w III roku refundacji. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Voydeya wynosi

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wykonano analizę w horyzoncie 3-letnim.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Uzasadnienie oparto na różnicach w mechanizmie działania i sposobie podawania.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla analizowanych scenariuszy.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzono również, czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet i w uzupełnieniu analiz. Nie odnaleziono błędów wpływających na zmianę wnioskowania oraz nieprawidłowości uniemożliwiających działanie modelu.

Oceniając model porównano jego dane wejściowe z danymi udostępnianymi przez NFZ, odnajdując różnice w liczbie pacjentów leczonych poszczególnymi lekami – analitycy Agencji wykonali opisane niżej obliczenia własne.

Należy podkreślić, że obecnie przedmiotem oceny Agencji jest również produkt leczniczy zawierający substancję czynną iptakopan, który został zarejestrowany przez EMA w monoterapii dorosłych pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią (PNH), u których występuje niedokrwistość hemolityczna.

Ewentualna przyszła refundacja iptakopanu może mieć znaczący wpływ na strukturę rynku leków stosowanych w omawianym wskazaniu, tym samym na strukturę przyszłych wydatków NFZ.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Przeprowadzono 46 scenariuszy. Analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników analizy podstawowej.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji odnotowali różnice pomiędzy liczbą pacjentów leczonych inhibitorami C5 prognozowaną przez wnioskodawcę a liczbą sprawozdaną przez NFZ. Wprowadzone do modelu wartości dla pacjentów otrzymujących ekulizumab zestawione z danymi sprawozdanymi przez NFZ ujęto w poniższej tabeli.

Tabela 22. Liczebność całkowita pacjentów leczonych w programie lekowym według wnioskodawcy i danych NFZ

Liczebność całkowita pacjentów leczonych w programie lekowym B.96						
	Dane wnioskodawcy			Dane NFZ		
	ekulizumab	rawulizumab	pegcetakoplan	ekulizumab	rawulizumab	pegcetakoplan
2022	64	-	-	64	-	-
2023	■	■	■	75	9	6
2024 ⁶	■	■	■	57	65	15

Wnioskodawca założył istotne zmniejszenie udziału ekulizumabu w leczeniu PNH – do ■ w 2024 roku. Dane NFZ wskazują na znacznie mniejszy spadek udziału tego leku po wprowadzeniu refundacji rawulizumabu. W pierwszej połowie 2024 roku wykazano proporcję 53% dla rawulizumabu i 47% dla ekulizumabu.

⁶ Dane NFZ dot. 2024 roku obejmujące okres od 1 stycznia do 16 czerwca 2024 [dostęp 11.03.2025].

Tabela 29. Liczebność populacji wg wnioskodawcy

Populacja	I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku			
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym			

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet – oszacowania wnioskodawcy [zł]

Wariant	Perspektywa NFZ		
	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący			
Minimalny			
Prawdopodobny			
Maksymalny			
Scenariusz nowy			
Minimalny			
Prawdopodobny			
Maksymalny			
Koszty leku Voydeya			
Minimalny			
Prawdopodobny			
Maksymalny			
Koszty inkrementalne			
Minimalny			
Prawdopodobny			
Maksymalny			

Obliczenia wykonane po wprowadzeniu do modelu danych NFZ (liczba pacjentów i udziały leków)

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Voydeya

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Zgłoszono dwie uwagi do proponowanych zapisów programu lekowego B.96, w zakresie kryteriów kwalifikacji i monitorowania leczenia w programie.

Konsultant Wojewódzki w dz. hematologii, prof. Marek Hus, w przypadku kryteriów kwalifikacji do leczenia rawulizumabem (RAW) u pacjentów stabilnych klinicznie na terapii RAW (przejście z ekulizumabu na RAW) proponuje zniesienie kryterium kwalifikacji „aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) $\leq 1,5$ górnej granicy normy (GGN)”. Konsultant zaznacza, że u niewielkiej grupy pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie ekulizumabem poziom LDH waha się na granicy 1,5 GGN, co uniemożliwia przełączenia pacjenta na terapię RAW, który dzięki przedłużonemu działaniu zapewnia pogłębioną kontrolę w zakresie LDH.

Zastępca Kierownika Oddziału Hematologii w Krakowie – dr Patrycja Mensah-Glanowska, zwraca dodatkowo uwagę na monitorowanie leczenia w programie lekowym. Podkreśla, że nie ma potrzeby oceny monitorowania parametrów co tydzień przez pierwsze 4 tygodnie leczenia u wszystkich chorych – wystarczy co 2 tygodnie. Po pierwszych 4 tygodniach leczenia monitorowanie powinno mieć miejsce co 4-8 tygodni, tak, aby było zbieżne z podaniami leku dożylnego, którym w chwili obecnej znacznie częściej jest rawulizumab, co jest przydatne ze względów praktycznych.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Voydeya (danikopan) w przedmiotowym wskazaniu, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Australia – <https://www.pbs.gov.au/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Królestwo Niderlandów – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 27.02.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: „Voydeya” oraz „danicopan”. Odnaleziono pięć opublikowanych rekomendacji refundacyjnych: francuską HAS 2024, kanadyjską CDA-AMC 2024, szkocką SMC 2025, NICE 2024 (UK) oraz niemiecką G-Ba 2024. Holenderskie wytyczne refundacyjne są obecnie w trakcie opracowywania (Zorginstituut Nederland 2025⁷).

Wszystkie odnalezione rekomendacje były pozytywne lub z pewnymi ograniczeniami dla danikopanu (HAS 2024, CDA-AMC 2024, SMC 2025, NICE 2024 oraz G-Ba 2024). Wytyczne brytyjskie NICE 2024 i kanadyjskie CDA-AMC 2024 sugerowały jednak ograniczenie populacji leczonej danikopaniem w skojarzeniu z inhibitorami C5 (C5i) do pacjentów z PNH z resztkową niedokrwistością hemolityczną i klinicznie istotnymi hemolizami pozanaczyniowymi (EVH). Zarówno NICE, jak i CDA-AMC zwracają uwagę na cenę wnioskowanego leku, przy czym CDA-AMC zastrzega, że leczenie danikopaniem w skojarzeniu z C5i nie powinno przekraczać kosztów programu lekowego obejmującego leczenie pegcetakoplanem we wnioskowanej populacji.

Tabela 31. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Voydeya (danikopan)

Organizacja	Populacja	Treść i uzasadnienie
SMC 2025 (Szkocja)	dorośli z PNH, z resztkową niedokrwistością hemolityczną	<p>Pozytywna rekomendacja do ograniczonego stosowania</p> <p>Produkt leczniczy Voydeya (danikopan) został dopuszczony do ograniczonego stosowania w ramach szkockiego NHS jako leczenie skojarzone z RAW lub ECU dla dorosłych pacjentów z PNH, u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna.</p> <p>Produkt powinien być stosowany zgodnie z zaleceniami krajowej służby PNH. Zalecenie to ma zastosowanie wyłącznie w kontekście zatwierdzonych ustaleń NHSScotland Patient Access Scheme (PAS) dostarczających wyników opłacalności, na których oparto decyzję, lub cen PAS/listy cenowej, które są równoważne lub niższe. Decyzja z dnia 6.12.2024 r. (publikacja 13.01.2025 r.).</p> <p><i>Uzasadnienie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • W randomizowanym badaniu 3 fazy danikopan, jako dodatek do inhibitora C5, wiązał się ze statystycznie istotną poprawą stężeń hemoglobiny w 12. tygodniu w porównaniu z placebo. Wykazano też statystycznie istotną poprawę w porównaniu z placebo w 12. tygodniu w przypadku wszystkich 4 kluczowych punktów drugorzędowych, w tym odsetka pacjentów ze wzrostem poziomu hemoglobiny ≥ 2 g/dl przy braku transfuzji, unikaniu przetoczeń krwi, zgłaszanego przez pacjenta wyniku FACIT-zmęczenie i bezwzględnej liczby retikulocytów; • Leczenie doustne jest zazwyczaj wygodniejsze dla pacjentów, chociaż byłoby ono stosowane razem z inhibitorem C5. • Pacjenci przyjmujący danikopan odczuwali większy poziom energii i lepszą jakość życia, co pozwalało na ograniczenie absencji w pracy i normalizowało życie prywatne. <p>Wykazano również niepewności w zakresie porównania danikopanu z komparatorami:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak bezpośrednich dowodów porównujących danikopan z najbardziej adekwatnym komparatorem w szkockiej praktyce klinicznej – pegcetakoplanem (PEG). Pośrednie

⁷ Zorginstituut Nederland 2025. danicopan (Voydeya®) voor de behandeling van paroxismale nachtelijke hemoglobinurie. <https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/bloed-en-immuunsysteem/gvs-advies-danicopan-voydeya-voor-de-behandeling-van-pnh> [dostęp 27.02.2025]

Organizacja	Populacja	Treść i uzasadnienie
		<p>porównanie przeprowadzone przez firmę składającą wniosek miało ograniczenia związane ze znaczną heterogenicznością między badaniami danikopanu i pegcetakoplanu oraz efektywnym rozmiarem próby po dostosowaniu, co sugeruje słabe nakładanie się populacji badawczych i generuje dalszą niepewność. Ponadto wyniki pośrednich porównań były niespójne, a 95% przedziały ufności były szerokie, co sugerowało dodatkową niepewność;</p> <ul style="list-style-type: none"> • ograniczone dane dotyczące długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa danikopanu; • ograniczona wielkość próby w badaniu ALPHA (n=82), jednak trzeba mieć na uwadze rzadki charakter choroby i podgrupę w której można stosować danikopan; • ograniczone dane dla populacji 75+; • brak pewności czy efekt leczenia obserwowany w ALPHA można uogólnić na pacjentów z mniej ciężką, ale nadal klinicznie istotną hemolizą pozanacyniową (w praktyce klinicznej ocenia się ją indywidualnie, przy użyciu szeregu parametrów klinicznych i objawów zgłaszanych przez pacjenta).
NICE 2024 (UK)	dorośli z PNH, z resztkową niedokrwistością hemolityczną wraz z klinicznie istotną EVH	<p>Pozytywna rekomendacja</p> <p>Danikopan jest zalecaną opcją leczenia PNH u dorosłych z resztkową niedokrwistością hemolityczną w skojarzeniu z RAW lub EKU, tylko jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stwierdzono klinicznie istotne hemolizy pozanacyniowe (EVH) w trakcie leczenia inhibitorami C5 • firma zapewnia dostęp do ww. leczenia zgodnie z ustaleniami handlowymi. <p><i>Uzasadnienie</i></p> <p>Standardowa opieka nad PNH z niedokrwistością hemolityczną obejmuje inhibitory C5 RAW i EKU. Po inhibitorze C5 osoby, u których nadal występuje niedokrwistość (resztkowa niedokrwistość hemolityczna) i objawy PNH, zwykle otrzymują PEG. W ramach przedmiotowej oceny analizowano leczenie danikopaniem w skojarzeniu z RAW lub EKU wyłącznie w przypadku PNH u dorosłych z klinicznie istotną hemolizą pozanacyniową (EVH). Nie dotyczyło to wszystkich osób, dla których lek jest dopuszczony do stosowania.</p> <p>Dowody z badań klinicznych pokazują, że danikopan z inhibitorem C5 zwiększa poziom hemoglobiny i zmniejsza potrzebę transfuzji krwi bardziej niż sam inhibitor C5. Nie ma bezpośrednich dowodów porównujących danikopan z PEG, a wyniki pośredniego porównania są niepewne.</p> <p>Dowody w zakresie efektywności kosztowej leczenia uzupełniającego danikopaniem są obciążone niepewnościami. Jednak najbardziej prawdopodobne szacunki opłacalności mieszczą się w zakresie zwykle uważanym za opłacalne wykorzystanie zasobów NHS. Dlatego ostatecznie zaleca się danikopan.</p> <p>Decyzja z dnia 23.10.2024 r.</p>
CDA-AMC 2024 (Kanada)	dorośli z PNH, którzy spełnili kryteria refundacji do rozpoczęcia leczenia inhibitorem C5 (C5i) (RAW/EKU) przed otrzymaniem leczenia C5i i którzy otrzymywali wcześniej stałą dawkę C5i przez 6 mies. lub dłużej, pacjenci z przewlekłą anemią spowodowaną EVH i bezwzględną liczbą retikulocytów wynoszącą $\geq 120 \times 10^9/l$	<p>Pozytywna rekomendacja z warunkami</p> <p>Danikopan może być refundowany jako lek uzupełniający do RAW lub EKU w leczeniu dorosłych pacjentów z PNH, u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna spowodowana hemolizą pozanacyniową (EVH), wyłącznie w przypadku spełnienia warunków wymienionych poniżej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w zakresie zainicjowania leczenia: <ul style="list-style-type: none"> ○ dorośli pacjenci w wieku ≥ 18 lat ze zdiagnozowaną PNH, u których występują oba z poniższych warunków: (1) pacjenci muszą spełniać kryteria refundacji publicznego planu leków na potrzeby rozpoczęcia leczenia C5i (np. RAW lub EKU) przed otrzymaniem leczenia C5i; (2) pacjenci muszą przyjmować stabilną dawkę (tj. nie zmieniać przepisanej dawki ani odstępu między dawkami) RAW lub EKU przez ≥ 6 miesięcy; ○ u pacjentów powinna występować przewlekła anemia, definiowana jako poziom hemoglobiny $\leq 9,5g/dl$ ($95g/l$), spowodowana przez EVH, a bezwzględna liczba retikulocytów $\geq 120 \times 10^9/l$ (eksperci kliniczni wskazują jednak, że diagnozą kliniczną EVH jest zazwyczaj anemia wraz z normalnym lub minimalnie podwyższonym LDH, a także podwyższona liczba bilirubiny i retikulocytów, dlatego należy przeprowadzić odpowiednie badania w celu wykluczenia innych przyczyn anemii u pacjentów z PNH); ○ maks. czas trwania wstępnego zezwolenia powinien wynosić 24 tygodnie; • w zakresie wznowienia leczenia: <ul style="list-style-type: none"> ○ aby odnowić pozwolenie po uzyskaniu wstępnego zezwolenia na leczenie, lekarz musi przedstawić dowód korzystnego efektu klinicznego, wnioskując o kontynuację refundacji, zdefiniowanego jako jedno z następujących: (1) zmniejszenie zapotrzebowania na transfuzję od wartości początkowej przed rozpoczęciem leczenia danikopaniem; (2) normalizacja poziomu hemoglobiny powyżej dolnej granicy prawidłowego zakresu referencyjnego.

Organizacja	Populacja	Treść i uzasadnienie
		<p>Eksperti kliniczni wskazują, że jakkolwiek poprawę w stosunku do wyjściowego poziomu hemoglobiny u pacjenta lub zapotrzebowania na transfuzję można uznać za odpowiedź na terapię.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ kolejne wznowienie terapii należy oceniać corocznie, aby upewnić się, że korzyści kliniczne, zgodnie z definicją powyżej, zostaną utrzymane. <ul style="list-style-type: none"> • dyskontynuacja leczenia <ul style="list-style-type: none"> ○ należy przerwać stosowanie danikopanu, jeśli zostanie przerwane podawanie C5i (RAW/EKU) lub jeśli pacjent zmieni leczenie na PEG. • przepisywanie leku: <ul style="list-style-type: none"> ○ danikopan musi być przepisywany przez hematologa mającego doświadczenie w leczeniu PNH i powinien być przepisywany łącznie z RAW lub EKU; nie może być przepisywany w połączeniu z PEG; • pricing: <ul style="list-style-type: none"> ○ należy negocjować cenę danikopanu w taki sposób, aby leczenie w skojarzeniu z C5i nie przekraczało kosztów programu lekowego obejmującego leczenie PEG we wnioskowanej populacji. <p>Decyzja z listopada 2024 r.</p>
HAS 2024 (Francja)	dorośli z PNH, z objawową niedokrwistością hemolityczną po leczeniu C5i przez co najmniej 6 miesięcy	<p>Pozytywna rekomendacja</p> <p>Komisja uważa, że produkt leczniczy Voydeya 50 mg i 100 mg (danikopan), tabletki powlekane, zapewnia umiarkowaną poprawę rzeczywistych korzyści (ASMR III) w skojarzeniu z rawulizumabem (RAW) lub ekulizumabem (EKU) w 2. linii leczenia dorosłych pacjentów z PNH, u których występuje objawowa niedokrwistość hemolityczna po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 6 miesięcy, podobnie jak Aspaveli (pegcetakoplan, PEG). Decyzja z dnia 9.10.2024 r.</p> <p><i>Uzasadnienie decyzji:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • wykazano wyższość danikopanu w skojarzeniu z inhibitorem C5 (RAW/EKU) vs kontynuacja leczenia samym inhibitorem C5 w zakresie poprawy poziomu hemoglobiny, zmniejszenia zapotrzebowania na transfuzję krwi i wyniku oceny zmęczenia w skali FACIT po 12 tygodniach we wskazanej populacji oraz wskazano na ich istotne znaczenie kliniczne; • wykazano istotny wpływ na poziom hemoglobiny i zmniejszenie zapotrzebowania na transfuzję; <p>Jednak wskazano również na pewne niepewności w zakresie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • klinicznej istotności korzyści obserwowanych w skali zmęczenia FACIT i braku udowodnionych korzyści w zakresie ogólnej jakości życia; • braku danych porównawczych dłuższych niż 12 tygodni w kontekście przewlekłej choroby z możliwym dożywotnym leczeniem, aby móc ocenić utrzymanie korzyści i profil tolerancji danikopanu w dłuższej perspektywie, a także jego wpływ na występowanie zdarzeń zakrzepowych, będących główną przyczyną zgonów u ww. pacjentów; • brak rzetelnych danych porównawczych z PEG, leczeniem już dostępnym jako leczenie 2. linii po inhibitorze C5, w szczególności brak bezpośredniego porównania (podobny mechanizm działania). <p>Zgodnie z obowiązującymi zaleceniami francuskimi, skuteczności obecnego leczenia nie można ocenić wcześniej niż po 6 miesiącach. Jeśli w tym okresie utrzymuje się niedokrwistość hemolityczna, zaleca się proste monitorowanie i transfuzję w dawce dostosowanej do tolerancji klinicznej pacjenta. Utrzymywanie się objawowej niedokrwistości hemolitycznej po 6 miesiącach leczenia wymaga ponownej oceny terapii.</p>
G-Ba 2024 (Niemcy)	dorośli z PNH, z resztkową niedokrwistością hemolityczną	<p>Pozytywna rekomendacja ze względu na postępowanie w lekach sierocych</p> <p>Zgodnie z przyjętym postępowaniem, wytyczne niemieckie sugerują, że dodatkowa korzyść medyczna leków sierocych, w tym danikopanu, jest uznawana za udowodnioną przez fakt, że zostały zatwierdzone przez EMA⁸.</p> <p>Z uwagi na powyższe, G-Ba rekomenduje danikopan w przypadku pacjentów dorosłych z PNH z resztkową niedokrwistością hemolityczną sugerując jednak niemierzalną dodatkową korzyść danikopanu, ponieważ podstawa danych naukowych nie pozwala na jej określenie ilościowe. Znaczenie dowodów klasyfikowane jest w kategorii „wskazówki” (ang. hint).</p> <p>Decyzja z dnia 22.11.2024 r.</p>

ASMR, kliniczna wartość dodana leku (fr. Amélioration du service médical rendu); CDA-AMC, Canada's Drug Agency; G-Ba, Der Gemeinsamer Bundesausschuss; HAS, Haute Autorité de Santé; NICE, National Institute for Health and Care Excellence; SMC, Scottish Medicines Consortium

⁸ [G24-12] Danicopan (paroxysmal haemoglobinuria) – Assessment according to §35a (para. 1, sentence 11) Social Code Book V <https://www.iqwiq.de/en/projects/q24-12.html> [dostęp 04.03.2025]

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 32. Warunki finansowania leku Voydeya w ocenianym wskazaniu ze środków publicznych w UE i EFTA

	Dostępność w obrocie	Produkt refundowany	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	TAK	TAK		
Belgia	NIE	ND		
Bulgaria	NIE	ND		
Chorwacja	NIE	ND		
Cypr	NIE	ND		
Czechy	NIE	ND		
Dania	NIE	ND		
Estonia	NIE	ND		
Finlandia	NIE	ND		
Francja	NIE	ND		
Grecja	NIE	ND		
Hiszpania	NIE	ND		
Holandia	NIE	ND		
Irlandia	NIE	ND		
Islandia	NIE	ND		
Liechtenstein	NIE	ND		
Litwa	NIE	ND		
Luksemburg	NIE	ND		
Łotwa	NIE	ND		
Malta	NIE	ND		
Niemcy	TAK	TAK		
Norwegia	NIE	ND		
Portugalia	NIE	ND		
Rumunia	NIE	ND		
Słowacja	NIE	ND		
Słowenia	NIE	ND		
Szwajcaria	NIE	ND		
Szwecja	NIE	ND		
Węgry	NIE	ND		
Włochy	NIE	ND		

ND, nie dotyczy

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Voydeya (danikopan) w ocenianym wskazaniu, tj. jako terapia adjuwantowa, jest finansowany w Austrii i Niemczech spośród 30 krajów UE i EFTA, dla których przedstawiono dane.

Należy zaznaczyć, że w większości krajów UE/EFTA oceniany lek jest niedostępny i nie jest stosowany w leczeniu PNH.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 10.01.2025 r., znak PLR.4500.3527.2024.10.RBO / PLR.4500.3528.2024.8.RBO (data wpływu do AOTMiT 10.01.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12.05.2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Voydeya (danikopan) 50 mg/100 mg 90 tabl. powlekanych, GTIN 05391527740919 oraz 100 mg 180 tabl. powlekanych, GTIN 05391527740902, w ramach programu lekowego B.96 „Leczenie chorych z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) (ICD-10 D59.5)”.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z aktualną praktyką kliniczną, komparatorem dla wnioskowanej interwencji jest terapia pegcetakoplanem (PEG) oraz kontynuacja leczenia inhibitorami składowej C5 układu dopełniacza (C5i): ekulizumabem (EKU) lub rawulizumabem (RAW).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy w zakresie skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa danikopanu (DAN) w leczeniu skojarzonym z inhibitorami C5 dorosłych pacjentów z PNH, u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna włączono: wielośrodkowe RCT o akronimie ALPHA (NCT04469465, Lee 2023) wraz z jego przedłużeniem LTE ALPHA (Kulasekararaj 2025, Schrezenmeier 2024); jednoramienne, prospektywne badanie kliniczne ACH471-101 (NCT03472885, Kulasekararaj 2021, Kulasekararaj 2020); dwa opisy przypadków Füreder 2024 i Georgiou 2024 oraz sześć opracowań wtórnych (Frieri 2022, Syed 2022, Syed 2023, ICER 2024, Xu 2024, Muvaffak 2024), w których ustosunkowano się m.in. do skuteczności i bezpieczeństwa terapii DAN w populacji z PNH.

Ww. opracowania wtórne były krytycznie niskiej jakości a uwzględnione w nich badania dot. DAN+C5i zostały zawarte w analizie klinicznej wnioskodawcy. Wnioski wskazują na skuteczność stosowania DAN jako leku dodanego, w terapii niedokrwistości występującej pomimo stosowanego leczenia C5i, u pacjentów z PNH.

W związku z brakiem randomizowanych badań umożliwiających porównanie bezpośrednio DAN z aktualnie refundowanym pegcetakoplanem (PEG) do przeglądu wnioskodawcy włączono również [redacted] umożliwiające wykonanie porównania pośredniego metodą MAIC (ang. matching-adjusted indirect comparison).

Skuteczność kliniczna: danikopan vs inhibitory C5 (C5i) wg RCT ALPHA/LTE ALPHA

Ocenę skuteczności klinicznej DAN jako terapii dodanej do C5i (EKU/RAW) w porównaniu do samej kontynuacji leczenia C5i we wnioskowanej populacji przeprowadzono na podstawie RCT ALPHA (NCT04469465, Lee 2023). Badanie to składało się z trzech faz, gdzie pierwsza stanowiła 12-tyg. fazę randomizowaną, podwójnie zaślepioną, umożliwiającą porównanie DAN + C5i (n=49) z placebo (PLC) + C5i (n=24) w populacji 73 dorosłych chorych z PNH i klinicznie istotną hemolizą zewnątrzkrwiotoczną (EVH). Pacjenci otrzymywali DAN w dawce 150 mg trzy razy na dobę przy stabilnej dawce C5i. Druga faza badania stanowiła kolejne 12 tyg. obserwacji, przy czym pacjenci z grupy PLC zostali przestawieni na leczenie DAN a pacjenci leczeni wcześniej DAN kontynuowali leczenie w niezmienionej formie. Po zakończeniu 24 tyg. badania, pacjenci mogli uczestniczyć w fazie przedłużonej kontynuując stosowanie DAN z C5i do 2 lat terapii.

Faza randomizowana dla 12 tyg. okresu obserwacji DAN + C5i (n=42) vs PLC + C5i (n=21)

Wykazano istotne statystycznie i klinicznie zwiększenie stężenia hemoglobiny (Hgb; pierwszorzędowy punkt końcowy) w 12 tyg. badania w stosunku do wartości wyjściowej w grupie leczonej DAN + C5i vs PLC + C5i (różnica między grupami – LSMD 2,44 g/dl; 95%CI: 1,69; 3,20; p<0,0001). Zgodnie z szacunkami ekspertów klinicznych w przypadku zmiany stężenia Hgb, minimalna różnica istotna klinicznie (MCID) wynosi 2g/dl. Należy dodać, że zmiana ta była istotna klinicznie już od 2 tygodnia stosowania terapii DAN (LSMD 2,15; 95%CI: 1,60; 2,71; p<0,0001).

Odnotowano również istotną statystycznie poprawę w zakresie większości drugorzędowych punktów końcowych na korzyść terapii DAN + C5i (m.in. redukcję liczby przetoczeń krwi, bezwzględnej liczby retikulocytów, poziomu bilirubiny, czy ponad 2-krotną redukcję ryzyka transfuzji), oprócz zmiany poziomu dehydrogenazy mleczanowej (LDH), gdzie LSMD = -20,57 (95%CI: -49,28; 8,15; p=0,1569).

Dodatkowo poddano ocenie nasilenie zmęczenia uczestników badania za pomocą kwestionariusza FACIT-Fatigue (FACIT-F, ang. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy– Fatigue). Stosowanie DAN+C5i prowadziło do istotnego statystycznie zmniejszenia odczucia zmęczenia u pacjentów względem wartości wyjściowych w porównaniu do PLC+C5i (LSMD = 6,12; 95%CI: 2,33; 9,91; p=0,0021). Raportowana przez pacjentów zmiana wyniku w skali FACIT-F była istotna klinicznie (powyżej 5 pkt) i wynosiła średnio 8 pkt w grupie DAN+C5i vs ok. 2 pkt w grupie kontrolnej.

W zakresie jakości życia uczestników badania analizowano również wyniki standaryzowanych kwestionariuszy EQ-5D-3L oraz EORTC QLQ-C30. Uzyskane wyniki wskazywały na istotną statystycznie (p<0,05) poprawę po 12. tyg. względem wartości wyjściowej w zakresie funkcjonowania fizycznego i społecznego oraz poprawę w zakresie odczuwanego zmęczenia w grupie przyjmującej DAN+C5i.

Faza otwarta dla 24-tyg. obserwacji DAN + C5i (wyniki z Kulasekararaj 2025)

Wyniki uzyskane z 24-tygodniowego okresu obserwacji wskazują na utrzymywanie się efektów terapii DAN + C5i. W badaniu obserwowano m.in. utrzymanie wzrostu poziomu Hgb (o 2,9 g/dl w grupie otrzymującej DAN od początku badania, oraz zwiększenie o 2,3 g/dl w grupie otrzymującej wcześniej PLC) i spadku bezwzględnej liczby retikulocytów, zmiany poziomu bilirubiny całkowitej oraz zmiany nasilenia zmęczenia na korzyść terapii DAN. Podobnie jak w 12 tyg. nie odnotowano istotnych statystycznie wyników dla zmiany poziomu LDH.

Faza przedłużona dla 72 tyg. okresu obserwacji DAN + C5i (LTE ALPHA, wyniki z Kulasekararaj 2025)

Uzyskane wyniki wskazują na utrzymanie efektu uzyskanego stosowaniem DAN w ciągu wcześniejszych 24 tyg. obserwacji. Skuteczność DAN+C5i w zakresie pierwszorzędownego punktu końcowego, tj. zmiany stężenia Hgb utrzymywała się na zbliżonym poziomie do 72 tygodnia obserwacji. Zmiana stężenia Hgb u osób otrzymujących PLC w fazie randomizowanej do 12 tyg., uległa poprawie w drugiej fazie otwartej badania po przejściu na terapię DAN. Bezwzględne wartości Hgb w obu ramionach były zbliżone w 14. tyg. i utrzymywały się do 72. tygodnia.

Ponadto, klinicznie istotne zwiększenie poziomu Hgb przy braku transfuzji zaobserwowano u 29,6% i 46,2% uczestników w grupie przechodzącej z PLC na DAN, odpowiednio w 24. tyg. i 72. tyg. terapii.

Średnie poziomy LDH pozostały dobrze kontrolowane (<1,5× górnej granicy normy) w obu ramionach leczenia od wartości początkowej do 72. tyg. terapii, mimo że w pierwszych fazach badania zmiana LDH nie była istotna statystycznie.

W przypadku oceny nasilenia zmęczenia wg FACIT-F, do 72. tyg. badania rzeczywiste wyniki w grupie wcześniej przyjmującej PLC a następnie DAN pozostały nieco niższe niż w grupie od początku przyjmującej DAN.

Bezpieczeństwo: danikopan vs C5i wg RCT ALPHA/LTE ALPHA

Dodanie DAN do terapii C5i (EKU/RAW) w RCT ALPHA (12 tyg.), jak i jego przedłużeniu LTE ALPHA wskazywało na akceptowalny profil bezpieczeństwa i nie obserwowano żadnych nowych sygnałów dot. bezpieczeństwa w perspektywie długoterminowej (w 24 i 72 tyg. obserwacji).

Faza randomizowana dla 12 tyg. okresu obserwacji DAN + C5i (n=49) vs PLC + C5i (n=24)

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) odnotowano u 71% pacjentów w grupie przyjmującej DAN + C5i vs 63% w grupie PLC + C5i. TEAE związane z leczeniem były nieznacznie częstsze w grupie PLC niż DAN. Jednak poważne TEAE, TEAE 3 st. zgłaszano częściej w grupie DAN. W żadnej z grup nie odnotowano zgonu, zakażenia meningokokowego lub przerwania leczenia z powodu hemolizy. TEAE związane z leczeniem dot. enzymów wątrobowych zgłoszono odpowiednio u 12% i 8% pacjentów w grupach DAN i PLC, ale żadne z nich nie było poważne. W grupie leczonej DAN wystąpiły 2 przypadki hemolizy w ocenie badacza (żaden z nich nie był poważny), a pacjenci kontynuowali leczenie. Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza nie wykazała jednak statystycznie istotnych (p>0,05) różnic pomiędzy ryzykiem występowania jakichkolwiek TEAE w grupie DAN czy PLC, dodanych do terapii C5i.

Wśród najczęściej raportowanych TEAE 1-2 st. (u ≥10% pacjentów) w terapii skojarzonej DAN + C5i vs PLC+C5i odnotowano istotne statystycznie (p<0,05) zmniejszenie szans wystąpienia niedokrwistości, astenii i bezsenności.

Faza otwarta dla 24-tyg. obserwacji DAN + C5i

Pośród 80 chorych stosujących DAN, TEAE wystąpiły u 90% chorych. Poważne TEAE związane ze stosowaniem DAN odnotowano u 2 pacjentów, tj. zaburzenia żołądkowo-jelitowe, wzrost poziomu bilirubiny oraz ból głowy. Sześć TEAE u czterech pacjentów prowadziło do przerwania leczenia. Cztery TEAE zgłoszono jako przełom hemolityczny w ocenie badacza, ale tylko 1 TEAE było związane ze wzrostem LDH >2 x GGN i potencjalnie spełniało definicję przełomu hemolitycznego stosowaną w innych badaniach klinicznych (ostatecznie ww. pacjent kontynuował leczenie a przełom ustąpił).

Faza przedłużona dla 72 tyg. okresu obserwacji DAN + C5i (LTE ALPHA, wyniki z Kulasekararaj 2025)

Spśród 84 uczestników eksponowanych na DAN, mediana całkowitego czasu trwania leczenia wyniosła 508 dni a blisko 74% uczestników osiągnęło maks. dawkę 200 mg. Blisko 99% pacjentów doświadczyło ≥ 1 TEAE podczas leczenia DAN. Ciężkie TEAE uważane przez badaczy za związane z leczeniem DAN zgłoszono tylko u 1 uczestnika podczas fazy randomizowanej (pierwsze 12 tyg.: wzrost poziomu bilirubiny i zapalenie trzustki) oraz u 1 uczestnika podczas kolejnych 12 tyg. fazy otwartej badania (tj. ból głowy). Nie zaobserwowano żadnych ciężkich TEAE związanych z DAN w LTE ALPHA.

Odnotowano jeden zgon w trakcie LTE ALPHA z powodu ostrego zapalenia płuc u uczestnika z niedokrwistością aplastyczną otrzymującego cyklosporynę. Ostatecznie ustalono, że zgon nie był związany z ocenianą terapią.

Przez cały okres badania przerwanie leczenia DAN odnotowano u 6 uczestników z powodu 8 TEAE, które obejmowały zapalenie trzustki, zwiększoną aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększoną aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększone stężenie bilirubiny we krwi, zwiększone stężenie enzymów wątrobowych, zapalenie pęcherzyka żółciowego, niedokrwistość aplastyczną (w fazie LTE) i nieprawidłową czynność wątroby. Większość tych zdarzeń wystąpiła w pierwszych 24 tyg. obserwacji. Wystąpienie zapalenia pęcherzyka żółciowego i niedokrwistości aplastycznej uznano ostatecznie za niezwiązane z leczeniem DAN.

Najczęściej występujące TEAE (z częstością $\geq 5\%$ w całej populacji) to głównie COVID-19, gorączka i ból głowy.

Wyniki porównania pośredniego (MAIC) dla danikopan vs pegcetakoplan

W związku z brakiem randomizowanych badań umożliwiających porównanie bezpośrednio wnioskowanej technologii z aktualnie refundowanym pegcetakoplanem (PEG) wnioskodawca zdecydował o przeprowadzeniu skorygowanego porównania pośredniego (ang. matching-adjusted indirect comparison; MAIC)

Skuteczność i bezpieczeństwo DAN + C5i w badaniach niższej wiarygodności

W przeglądzie wnioskodawcy uwzględniono również wyniki jednoramiennego badania ACH471-101 (NCT03472885, Kulasekararaj 2021, Kulasekararaj 2020; N=12) oceniającego bezpieczeństwo i skuteczność DAN w połączeniu z ekulizumabem (EKU) w populacji z PNH oraz w związku z brakiem rzetelnych danych w zakresie skuteczności praktycznej DAN włączono też dwa opisy przypadków, tj. Füreder 2024 (dwie pacjentki, u których oceniano skuteczność DAN dodanego do leczenia rawulizumabem – RAW) oraz Georgiou 2024 (jedna pacjentka, u której oceniano skuteczność i bezpieczeństwo DAN dodanego do RAW oraz jakość życia z objawową niedokrwistością z powodu EVH).

W jednoramiennym badaniu ACH471-101, wykazano istotny statystycznie ($p < 0,05$) wzrost stężenia Hgb w 24. tyg. (średnia 10,33 g/dl) względem poziomu wyjściowego (średnia 7,94 g/dl) w wyniku leczenia DAN w terapii skojarzonej z EKU. Różnica ta była istotna klinicznie – wzrost o ≥ 2 g/dl. Osiągnięto również istotne statystycznie wyniki dla redukcji liczby retikulocytów, spadku stężenia bilirubiny całkowitej i bezpośrednio, poprawy w zakresie nasilenia zmęczenia wg FACIT-F oraz redukcji rocznego wskaźnika transfuzji (blisko 96% spadek w stosunku do leczenia EKU) i przetoczonych jednostek krwi. Podobnie jak w przypadku RCT ALPHA nie odnotowano istotnych zmian w zakresie stężenia LDH. U wszystkich pacjentów wystąpiło co najmniej jedno TEAE a większość z nich miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (najczęściej kaszel, ból głowy czy zapalenie nosogardzieli). Poważne TEAE wystąpiły u 4 pacjentów.

Zarówno w opisie przypadków Füreder 2024, jak i Georgiou 2024, obserwowano poprawę poziomu Hgb, obniżenie liczby retikulocytów oraz redukcję nasilenia zmęczenia (poprawę jakości życia). Nie zgłoszono żadnych TEAE związanych z DAN.

Należy mieć jednak na uwadze, że ww. badania były badaniami niskiej wiarygodności i realizowane na małych próbach badawczych.

Aktualne wytyczne praktyki klinicznej we wnioskowanym wskazaniu

Odnaleziono niemieckie wytyczne DGHO z 2024 roku, międzynarodowy konsensus ekspertów z 2024 roku (Dingli 2024) oraz konsensus ekspertów z Europy Centralnej z 2023 roku (Badó 2023). Za standard postępowania w przypadku wnioskowanego wskazania, wytyczne wskazują stosowanie ekulizumabu i rawulizumabu. Wśród nowych terapii wymienia się inhibitory proksymalne dopełniacza, w tym danikopan, iptakopan, pegcetakoplan. Dodatkowo dostępną formą leczenia jest allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT).

Należy mieć na uwadze, że w dniu 19.04.2024 EMA wydała decyzję o dopuszczeniu do obrotu wnioskowanej terapii. W związku z powyższym wytyczne sprzed 2024 roku nie uwzględniały danikopanu jako leczenia rekomendowanego.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Wnioskodawca przedstawił analizę użyteczności kosztów, jednak należy zwrócić uwagę, że wobec założenia o braku różnic względem pegcetakoplanu de facto przedstawiono CMA. W modelu porównano stosowanie DAN z kontynuacją terapii inhibitorami C5 (rawulizumab i ekulizumab traktowane łącznie, C5i, porównanie DAN + C5i vs. C5i) oraz terapię z wykorzystaniem pegcetakoplanu (PEG, porównanie DAN + C5i vs. PEG). Perspektywa NFZ (tożsama ze wspólną), dożywotni horyzont czasowy (). Model Markowa wnioskodawcy uwzględnił

Stosowanie DAN + C5i w miejsce PEG jest zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy tańsze o 6,61 mln zł, przy takich samych efektach zdrowotnych. Z kolei stosowanie DAN + C5i w miejsce C5i wiąże się z większymi efektami zdrowotnymi i większymi kosztami – oszacowany ICUR wynosi 5,09 mln zł. Aktualna wysokość prognozy użyteczności kosztowej to 217 641 zł/QALY.

Progowe ceny zbytu netto leku Voydeya, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowany w analizie podstawowej, jest równy wysokości prognozy, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynoszą , odpowiednio dla opakowania 100 + 50 mg i 100 + 100 mg. Wnioskodawca przedstawił badanie RCT dowodzące wyższości wnioskowanej interwencji nad refundowanym komparatorem, zatem **nie zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR.

W analizie deterministycznej przetestowano

Analitycy Agencji sprawdzili RSS obowiązujące dla komparatorów.

Dodatkowo w modelu uwzględniono zmiany populacji na podstawie danych NFZ.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem przeprowadzonej analizy było określenie prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Voydeya (danikopan) stosowanego jako lek dodatkowy do stosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z PNH, u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna. W analizie przyjęto trzyletni horyzont czasowy.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Voydeya spowoduje spadek wydatków NFZ: o 0,64 mln zł w I roku, o 2,38 mln zł w II roku i o 4,40 mln zł w III roku refundacji. Składowa kosztowa, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Voydeya wynosi

Analicyści Agencji odnotowali różnice pomiędzy liczbą pacjentów leczonych inhibitorami C5 prognozowaną przez wnioskodawcę a liczbą sprawozdaną przez NFZ. Wprowadzone do modelu wartości dla pacjentów otrzymujących ekulizumab zestawione z danymi sprawozdanymi przez NFZ ujęto w poniższej tabeli.

Wnioskodawca założył istotne zmniejszenie udziału ekulizumabu w leczeniu PNH – do [redacted] w 2024 roku. Dane NFZ wskazują na znacznie mniejszy spadek udziału tego leku po wprowadzeniu refundacji rawulizumabu. W pierwszej połowie 2024 roku wykazano proporcję 53% dla rawulizumabu i 47% dla ekulizumabu.

Obliczenia wykonane po wprowadzeniu do modelu danych NFZ (liczba pacjentów i udziały leków) [redacted]

[redacted] Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Voydeya [redacted]

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono pięć opublikowanych rekomendacji refundacyjnych: francuską HAS 2024, kanadyjską CDA-AMC 2024, szkocką SMC 2025, NICE 2024 (UK) oraz niemiecką G-Ba 2024. Holenderskie wytyczne refundacyjne są obecnie w trakcie opracowywania (Zorginstituut Nederland 2025).

Wszystkie odnalezione rekomendacje były pozytywne lub z pewnymi ograniczeniami dla danikopanu (HAS 2024, CDA-AMC 2024, SMC 2025, NICE 2024 oraz G-Ba 2024). Wytyczne brytyjskie NICE 2024 i kanadyjskie CDA-AMC 2024 sugerowały jednak ograniczenie populacji leczonej danikopaniem w skojarzeniu z inhibitorami C5 (C5i) do pacjentów z PNH z resztkową niedokrwistością hemolityczną i klinicznie istotnymi hemolizami pozanaczyniowymi (EVH). Zarówno NICE, jak i CDA-AMC zwracają uwagę na cenę wnioskowanego leku, przy czym CDA-AMC zastrzega, że leczenie danikopaniem w skojarzeniu z C5i nie powinno przekraczać kosztów programu lekowego obejmującego leczenie pegcetakoplanem we wnioskowanej populacji.

Uwagi do programu lekowego

Zgłoszono dwie uwagi do proponowanych zapisów programu lekowego B.96, w zakresie kryteriów kwalifikacji i monitorowania leczenia w programie.

Konsultant Wojewódzki w dz. hematologii, prof. Marek Hus, w przypadku kryteriów kwalifikacji do leczenia rawulizumabem (RAW) u pacjentów stabilnych klinicznie na terapii RAW (przejście z ekulizumabu na RAW) proponuje zniesienie kryterium kwalifikacji „aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) $\leq 1,5$ górnej granicy normy (GGN)”.

Zastępca Kierownika Oddziału Hematologii w Krakowie – dr Patrycja Mensah-Glanowska, zwraca dodatkowo uwagę na monitorowanie leczenia w programie lekowym. Podkreśla, że nie ma potrzeby oceny monitorowania parametrów co tydzień przez pierwsze 4 tygodnie leczenia u wszystkich chorych – wystarczy co 2 tygodnie. Po pierwszych 4 tygodniach leczenia monitorowanie powinno mieć miejsce co 4-8 tygodni, tak, aby było zbieżne z podaniami leku dożylnego jak rawulizumab.

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy zgodne z wymaganiami minimalnymi.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Ostatecznie zweryfikowane analizy zgodne z wytycznymi HTA AOTMiT 2016.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- RCT ALPHA** Lee JW, Griffin M, Kim S i wsp. Addition of danicopan to ravulizumab or eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and clinically significant extravascular haemolysis (ALPHA): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2023; 10(12):955-965.
- ClinicalTrials.gov ID NCT04469465. Danicopan as Add-on Therapy to a C5 Inhibitor in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Participants Who Have Clinically Evident Extravascular Hemolysis (EVH)(ALPHA). <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04469465> [dostęp 05.03.2025]
- LTE ALPHA** Kulasekararaj A, Griffin M, Piatek C i wsp. Long-term efficacy and safety of danicopan as add-on therapy to ravulizumab or eculizumab in PNH with significant EVH. *Blood.* 2025 Feb 20;145(8):811-822.
- Schrezenmeier H, Kulasekararaj A, Griffin M i wsp. Danicopan as Add-On Therapy to Ravulizumab or Eculizumab Versus Placebo in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Clinically Significant Extravascular Hemolysis: phase 3 Long-term Data. *Oncology research and treatment*, 2024, 47, 87-88.
- ACH471-101** Kulasekararaj AG, Risitano AM, Maciejewski JP, Notaro R, Browett P, Lee JW, Huang M, Geffner M, Brodsky RA. Phase 2 study of danicopan in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with an inadequate response to eculizumab. *Blood.* 2021 Nov 18;138(20):1928-1938.
- Kulasekararaj A, Risitano A, Maciejewski J i wsp. Effects of oral, factor D inhibitor danicopan on transfusion rates in transfusion dependent paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) patients with a sub-optimal response to eculizumab: Phase 2 study. *HemaSphere.* 2020;4(suppl. 1):385-386.
- ClinicalTrials.gov ID NCT03472885. Study of Danicopan in Participants With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria With Inadequate Response to Eculizumab (PNH). <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03472885?term=ACH471-101&rank=1&tab=results> [dostęp 05.03.2025]
- Füreder 2024** Füreder W, Valent P. Stable responses to danicopan as add-on to ravulizumab in two patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Ann Hematol.* 2024 Aug;103(8):3235-3238. doi: 10.1007/s00277-024-05858-x. Epub 2024 Jun 26.
- Georgiou 2024** Georgiou G. First real-world case report of danicopan as an add-on therapy in a patient with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in Switzerland. *Swiss Medical Weekly* 2024 154 Supplement 283 (32S-)
- Frieri 2022** Frieri C, de Latour RP, De Fontbrune FS i wsp. Emerging drugs for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2022; 27(1):33-43.
- ICER 2024** ICER 2024. Fahim SM, Makam AN, MD, Suh K i wsp. Iptacopan and danicopan for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *J Manag Care Spec Pharm.* 2024 Jun; 30(6): 618–623/ Makam AN, Suh K, Fahim SM, Carlson JJ i wsp. Iptacopan and Danicopan for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Effectiveness and Value; Evidence Report. Institute for Clinical and Economic Review, March 13, 2024. https://icer.org/wp-content/uploads/2024/03/PNH_Final-Report_For-Publication_03132024.pdf, wrzesień 2024
- Muvaffak 2024** Muvaffak E, Mokresh ME, Varda A i wsp. Safety and efficacy of danicopan in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Hematol.* 2024 Nov;17(11):819-831.
- Xu 2024** Xu B, Zhou J. Oral complement factor D inhibitor danicopan for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2024:1-8
- Syed 2023** Syed S, Khan R, Khurram F i wsp. Treatment of eculizumab refractory paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A systematic review about current treatment options and future direction. *SAGE Open Med.* 2023; 11:20503121231181267.
- Syed 2022** Syed S, Khan R, Khurram F i wsp. Treatment of Eculizumab Refractory Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Systematic Review about Current Treatment Options and Future Direction. *Am J Hematol.* 2022; 97(suppl. 3):S36-S37.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- Badó 2023** (Expert Opinion from Central Europe) Bodo I, Amine I, Boban A i wsp. Complement Inhibition in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): A Systematic Review and Expert Opinion from Central Europe on Special Patient Populations. *Adv Ther* 2023; 40:2752–2772 https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10112829/pdf/12325_2023_Article_2510.pdf [dostęp 27.02.2025]
- CDA-AMC 2024** (dawniej CADTH) Canada's Drug Agency, Reimbursement Recommendation Danicopan (Voydeya). November 2024. Volume 4 Issue 11. <https://www.cda-amc.ca/danicopan> [dostęp 27.02.2025]
- DGHO 2022** Schubert J, Bettelheim P, Brümmendorf TH i wsp. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie.* 2022 <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtliche-haemoglobinurie-pnh/@@guideline/html/index.html> [dostęp 27.02.2025]

Dingli 2024 (Expert consensus)	Dingli D, De Castro C, Koprivnikar J i wsp. Expert consensus on the management of pharmacodynamic breakthrough-hemolysis in treated paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. <i>Hematology</i> , 29:1, 2329030, DOI: 10.1080/16078454.2024.2329030 https://www.pharlc.com/wp-content/uploads/2024/04/Dingli-et-al.-2024-Expert-consensus-on-the-management-of-pharmacodyna.pdf [dostęp 27.02.2025]
G-Ba 2024	G-Ba. Justification of the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V and Annex XIIa – Combinations of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Danicopan (paroxysmal nocturnal haemoglobinuria with residual haemolytic anaemia, add-on to ravulizumab or eculizumab) of 22 November 2024. https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1089/#english [dostęp 27.02.2025]
HAS 2024	HAS. Voydeya 50 mg et 100 mg, comprimé pelliculé. Primo-inscription Adopté par la Commission de la transparence le 9 octobre 2024. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3561246/fr/voydeya-danicopan [dostęp 27.02.2025]
NICE 2024	NICE. Danicopan with ravulizumab or eculizumab for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Technology appraisal guidance. Reference number:TA1010. Published: 23 October 2024. https://www.nice.org.uk/guidance/ta1010/chapter/1-Recommendations [dostęp 27.02.2025]
SMC 2025	Scottish Medicines Consortium. Danicopan film-coated tablets (Voydeya). Alexion Pharmaceuticals Inc. Published 13 January 2025. https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/danicopan-voydeya-full-smc2675/ [dostęp 27.02.2025]

Pozostałe publikacje

Boguradzki 2017	Boguradzki P., Hoffman A. Nocna napadowa hemoglobinuria – od teorii do praktyki klinicznej. 2017. https://podyplomie.pl/onkologia/28778.nocna-napadowa-hemoglobinuria-od-teorii-do-praktyki-klinicznej [dostęp 03.03.2025]
Interna Szczeklika 2023	Interna Szczeklika – Mały Podręcznik. https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.1.6 . [dostęp 03.04.2025]
Piekarska 2020	Piekarska, A., Lewandowski, K.. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria - Current state of knowledge, diagnostics, accessible therapies and future perspectives. 2020. <i>Hematology in Clinical Practice</i> , 11(1), Article 1.
Obwieszczenie MZ 2024	Obwieszczenia MZ z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych [dostęp 04.03.2025]