



Rekomendacja nr 38/2025

z dnia 2 kwietnia 2025 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Voydeya (danikopan)

**w ramach programu lekowego B.96 „Leczenie chorych z nocną
napadową hemoglobinurią (PNH) (ICD-10 D59.5)”**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Voydeya (danikopan) w ramach programu lekowego B.96 „Leczenie chorych z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) (ICD-10 D59.5)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy zasadności wprowadzenia do refundacji w programie lekowym (PL) B.96 kolejnego inhibitora dopełniacza, selektywnego blokera alternatywnego szlaku, danikopanu [DAN]. Oceniana technologia jest przeznaczona do podawania doustnego, jako lek dodatkowy do stosowania z rawulizumabem [RAW] lub ekulizumabem [EKU] podawanymi dożylnie. Populację docelową stanowią pacjenci dorośli z niedokrwistością hemolityczną w przebiegu nocnej napadowej hemoglobinurii [PNH], pomimo co najmniej 3-miesięcznego leczenia ekulizumabem lub rawulizumabem. Kryteria kwalifikacji są zbieżne względem podawanego podskórnie pegcetakoplanu [PEG], który po 4 tyg. inicjacji leczenia w skojarzeniu z RAW/EKU jest stosowany w monoterapii. Wówczas pacjenci przechodzą z technologii dożylnych podawanych w ośrodkach co 2-8 tyg., na podskórne wstrzyknięcia, możliwe do stosowania w terapii domowej. Danikopan jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z infuzjami dożylnymi, dodatkowo, podawanie doustne musi odbywać się w ściśle określonym reżimie czasowym kilkakrotnie na dobę. Zwraca się także uwagę na fakt okoliczności towarzyszących w zakresie otwartych procesów refundacyjnych dla iptakopanu oraz krowalimabu do stosowania w leczeniu PNH. Zakres ocenianych wskazań dla danikopanu jest najbardziej zbliżony względem iptakopanu, z tą różnicą, że iptakopan będzie mógł być stosowany również przez pacjentów, u których nie stosowano uprzednio inhibicji białka C5 układu dopełniacza, droga podania również jest doustna, a zarejestrowany jest do stosowania w monoterapii. Mając na względzie powyższe wskazuje się, że populacja docelowa ma zaspokojone potrzeby zdrowotne, a oceniana technologia nie jest skierowana do innej grupy pacjentów niż aktualnie objęta programem. Dodatkowo, ze względu na charakterystykę (skojarzona, dodatkowa terapia doustna bez wpływu na podstawowe leczenie w infuzjach dożylnych), stosowanie DAN nie ma potencjału do redukcji zasobów systemu opieki zdrowotnej.

Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii opiera się na bezpośrednim porównaniu terapii skojarzonej RAW/EKU + DAN względem

kontynuacji RAW/EKU (PLC) oraz pośrednim porównaniu z PEG. Biorąc pod uwagę dostępne dane można przyjąć, że DAN w zakresie poprawy parametrów niedokrwistości (np. zwiększenie stężenia hemoglobiny), wykazuje istotną statystycznie przewagę względem PLC oraz brak przewagi względem PEG. W zakresie punktów właściwych do oceny profilu bezpieczeństwa nie odnotowano żadnych istotnych statystycznie różnic. Podsumowując, w oparciu o dostępne dane oceniana technologia nie przynosi dodatkowych efektów zdrowotnych w analizowanym stanie klinicznym względem aktualnie dostępnych i finansowanych technologii o zbliżonym mechanizmie działania (PEG). Wskazuje się na brak bezpośrednich porównań z PEG.

Analiza użyteczności kosztów dostarczona przez wnioskodawcę wykazała brak efektywności kosztowej względem dalszego stosowania RAW/EKU, z ponad 20-krotnym przekroczeniem progu ustawowego. Analiza ekonomiczna zaktualizowana o pozyskane dane w zakresie rzeczywistych kosztów PEG sugeruje, że również w tym przypadku stosowanie DAN byłoby technologią znacznie droższą. Ograniczeniem wnioskowania z analizy ekonomicznej wnioskodawcy było przede wszystkim przyjęcie danych kosztowych na podstawie dostępnych powszechnie źródeł danych. Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w ciągu pierwszych dwóch lat obowiązywania decyzji uległyby wzrostowi o ok. [REDAKTOWANE] zł. Należy jednak mieć na uwadze, że modelowanie faktycznego rynku substancji w dynamicznie zmieniającym się programie B.96 wiąże się z ograniczeniem wnioskowania.

Odnaleziono pięć dokumentów zagranicznych agencji HTA. Jako alternatywną technologię głównie wskazywano RAW/EKU, podkreślając jednocześnie brak możliwości wiarygodnego porównania z PEG, stanowiącym aktualną praktykę. W opinii kanadyjskiej instytucji CDA-AMC 2024 wskazano, że DAN+RAW/EKU nie może być droższy od terapii PEG. Podobnie jak w przypadku oceny dla Aspaveli wskazano na umiarkowane korzyści względem RAW/EKU. Oceniana technologia jest finansowana wyłącznie w 2 na 30 wskazanych krajów UE i EFTA.

Prezes Agencji, uwzględniając Stanowisko Rady Przejrzystości, mając na uwadze w szczególności brak przewagi w zakresie skuteczności względem PEG oraz znacznie wyższe koszty leczenia niż aktualnie stosowane terapie, przy braku propozycji mechanizmu dzielenia ryzyka, uważa za niezasadne finansowanie danikopanu w programie leczenia chorych z nocną napadową hemoglobinurią.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Voydeya (danikopan), 50 mg / 100 mg 90 tabl. powlekanych, GTIN 05391527740919, cena zbytu netto: [REDAKTOWANE] zł;
- Voydeya (danikopan), 100 mg 180 tabl. powlekanych, GTIN 05391527740902, cena zbytu netto: [REDAKTOWANE] zł;

w ramach programu lekowego: B.96 „Leczenie chorych z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) (ICD-10 D59.5)”. Proponowana odpłatność: bezpłatnie, w nowej grupie limitowej.

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Nocna napadowa hemoglobinuria (PNH) to nabyta choroba klonalnych krwiotwórczych komórek macierzystych, wywołana mutacją somatyczną genu PIGA (phosphatidylinositol glycan class A)

położonego na chromosomie X. Gen PIGA koduje jeden z enzymów odpowiedzialnych za syntezę kotwicy glikozylfosfatydylowej (GPI) w błonie komórkowej. Wskutek mutacji genu PIGA na poziomie komórki macierzystej następuje obniżona ekspresja lub brak ekspresji białek powiązanych z błoną komórkową przez kotwicę GPI, w tym białek CD55 i CD59, odpowiadających za ochronę komórek przed działaniem układu dopełniacza. Dotyczy to nie tylko erytrocytów, lecz także innych komórek krwi, między innymi granulocytów, monocytów i płytek.

Wyróżnia się trzy postaci nocnej napadowej hemoglobinurii w zależności od tego, czy w obrazie klinicznym dominuje niedokrwistość hemolityczna czy zahamowanie hematopoezy w szpiku. Nocna napadowa hemoglobinuria rozpoznawana jest w każdym wieku, choć najczęściej u młodych osób. Występowanie choroby szacuje się na ok. 1,3/1 mln osób/ rok.

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.

W programie lekowym B.96, dla okresu danych między styczniem 2014 a czerwcem 2024 leczonych było łącznie 110 pacjentów. Kobiety stanowiły 21%. Średni wiek pacjenta wyniósł 37 lat.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych (w szczególności kryteria włączenia pacjentów określone w treści programu B.96) jako komparatory dla wnioskowanej technologii wskazuje się:

- technologie podawane dożylnie:
 - ekulizumab, rawulizumab;
- technologie podawane podskórnice:
 - pegcetakoplan.

Wybór komparatorów dokonany przez wnioskodawcę uznano za zasadny i pełny. Przy czym zwrócono, w tym w materiałach wnioskodawcy, uwagę, że faktycznym komparatorem jest pegcetakoplan. Ze względu na konstrukcję programu lekowego oraz fakt, że pegcetakoplan jest oferowany we wszystkich ośrodkach leczenia PNH nie wydaje się prawdopodobne, żeby praktycy decydowali się na suboptymalną terapię RAW/EKU na rzecz PEG.

W procesie refundacyjnym aktualnie jest również iptakopan oraz krowalimab. Obydwie substancje wnioskowane są do stosowania zarówno w populacji pacjentów uprzednio nie leczonych inhibitorem C5 (RAW/EKU), jak i po terapii inhibitorem C5. Różnica polega na tym, że w przypadku iptakopanu wskazano na utrzymującą się niedokrwistość pomimo co najmniej 3-miesięcznego leczenia RAW/EKU, z kolei krowalimab byłby przeznaczony do stosowania przez pacjentów stabilnych klinicznie po co najmniej 6-miesięcznej terapii RAW/EKU.

Opis wnioskowanego świadczenia

Danikopan wiąże się odwracalnie z czynnikiem D dopełniacza (FD) i działa jako selektywny inhibitor funkcji FD. Hamując FD, danikopan selektywnie blokuje aktywację alternatywnego szlaku dopełniacza (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 zewnątrznaczyniowej (EVH), która u małej podgrupy pacjentów z PNH leczonych inhibitorem C5 może stać się istotna klinicznie. Utrzymanie procesu hamowania C5 kontroluje zagrażające życiu patofizjologiczne konsekwencje końcowej fazy aktywacji dopełniacza leżącej u podstaw PNH.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), Voydeya jest wskazana jako lek dodatkowy do stosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną

napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna. W związku z czym, wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo DAN w leczeniu pacjentów ze wskazaniem określonym jak we wniosku. Do analizy klinicznej włączono badanie randomizowane ALPHA dla porównania DAN+RAW/EKU względem PLC+RAW/EKU oraz wyniki porównania pośredniego metodą MAIC dla oceny skuteczności DAN+RAW/EKU względem PEG.

Skrótowa charakterystyka badania ALPHA: wieloośrodkowe (62 ośrodki w 18 krajach, w tym w Polsce), randomizowane 2:1, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne 3 fazy, do 12 tyg. okresu obserwacji, 73 pacjentów (49 DAN+RAW/EKU; 24 PLC+RAW/EKU);

	DAN+RAW/EKU	PLC+RAW/EKU
mediana wieku	57 lat	55 lat
odsetek kobiet	57%	63%
rasa biała	43%	42%
wyjściowy poziom Hgb ¹	7,61 g/dl	7,87 g/dl
stosowane skojarzenie	65% RAW; 35% EKU	54% RAW; 46% EKU

Włączone do analizy RCT zostało ocenione przez wnioskodawcę jako niosące niskie ryzyko błędów systematycznego wg narzędzia RoB2 Cochrane. W przypadku domeny dotyczącej zaślepienia uczestników i personelu medycznego ryzyko błędów oceniono jako wysokie, gdyż nie opisano sposobu maskowania – ukrycia przynależności do grupy.

Porównanie pośrednie typu MAIC stanowi niepublikowany materiał dostarczony i sporządzony przez wnioskodawcę. Wejściowe dane o populacjach pochodziły z RCT ALPHA oraz RCT PEGASUS, które omówiono w Rekomendacji nr 37/2023² Prezesa AOTMiT z dnia 12 kwietnia 2023 r. W niniejszej rekomendacji przedstawiono wyniki porównań [redacted], ze względu na uznaną wyższą wiarygodność oszacowań. Celem porównania pośredniego DAN+RAW/EKU względem PEG przyjęto, że wspólnym komparatorem będzie PLC+RAW/EKU (ALPHA), gdzie przeważająca część pacjentów stosowała RAW oraz EKU (PEGASUS). Uwagę zwraca fakt, że przy ocenach RAW vs EKU w latach 2021 oraz 2022 wnioskodawca poddawał pod dyskusję brak udowodnionej wyższości RAW nad EKU wskazywany przez AOTMiT. W zakresie niektórych punktów końcowych w analizach post-hoc wykazywano istotne statystycznie różnice.

Zgodnie z obowiązującym opisem programu lekowego B.96 podstawą wyłączenia pacjenta z leczenia jest brak efektu leczenia weryfikowanego po 3 miesiącach od rozpoczęcia terapii, a następnie

¹ Zgodnie z normami dla hemoglobiny, przyjmuje się wartości referencyjne określone na poziomie 13-16,5 g/dl w przypadku mężczyzn oraz 12-16 g/dl w przypadku kobiet niebędących w ciąży ani położu <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.V.27.1.110>. W programie lekowym B.96 niedokrwistość zdefiniowano jako utrzymujące się stężenie <10 g/dl.

² https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/145/REK/2023_04_14_BP_RP_37_2023_Aspaveli_PUBLIKACJA_REOPTR.pdf

po każdym kolejnych 6 miesiącach w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy (np. utrzymywanie się objawów aktywnej hemolizy, brak stabilizacji stężenia hemoglobiny, utrzymywanie się znacznego zmęczenia i brak poprawy jakości życia). W związku z powyższym w rekomendacji przedstawiono wyniki referujące do punktu końcowego związanego z poziomem hemoglobiny³, który w najlepszy sposób może odzwierciedlać zmianę stanu klinicznego pacjentów z populacji docelowej. Uzupełniając przedstawiono dane dla zmiany nasilenia zmęczenia ocenianego w skali FACIT-F⁴ oraz wskaźnik dotyczący braku konieczności przetoczeń – potencjalnie istotny klinicznie punkt końcowy, ze względu na zaangażowanie zasobów systemu opieki zdrowotnej, rozumianych jako dodatkową wizytę pacjenta w ośrodku, prawdopodobną hospitalizację, zapewnienie odpowiedniej ilości jednostek właściwej grupy krwi.

Skuteczność

Zmiana stężenia Hgb względem wartości wyjściowej

- porównanie bezpośrednie z PLC+RAW/EKU po 12 tyg.:
 - zmiana o 2,94 g/dl DAN; 0,50 g/dl PLC; porównanie LSMD 2,44 (95% CI: 1,69; 3,20); wykazana istotność statystyczna, różnica istotna klinicznie;
- porównanie pośrednie DAN względem PEG:
 - zmiana o [] g/dl DAN; [] g/dl PEG; porównanie MD [] (95% CI: []; []); brak istotności statystycznej, różnica nieistotna klinicznie.

Zmiana nasilenia zmęczenia w skali FACIT-F

- porównanie bezpośrednie z PLC+RAW/EKU po 12 tyg.:
 - zmiana o 8,1 pkt. DAN; 2,4 pkt. PLC; porównanie LSMD 5,8 (95% CI: 2,7; 8,9); wykazana istotność statystyczna, różnica istotna klinicznie;
- porównanie pośrednie DAN względem PEG:
 - zmiana o [] pkt. DAN; [] pkt. PEG; porównanie MD [] (95% CI: []; []); brak istotności statystycznej, różnica nieistotna klinicznie.

Brak konieczności przetoczeń krwi

- porównanie bezpośrednie z PLC+RAW/EKU po 12 tyg.:
 - 83% DAN; 38% PLC; RR 2,19 (95% CI: 1,36; 4,06); wykazana istotność statystyczna;
- porównanie pośrednie DAN względem PEG:
 - [] DAN; [] PEG; różnica [] (95% CI: []; []); brak istotności statystycznej.

Łącznie 80 pacjentów wzięło udział w długoterminowym przedłużeniu leczenia, w którym wszyscy pacjenci otrzymywali DAN. Wyniki skuteczności do 72. tygodnia są zgodne z wynikami z 12. i 24. tyg. U pacjentów, którzy otrzymywali DAN przez 72 tygodnie (n=38) średnia zmiana stężenia Hgb od wartości wyjściowej wynosiła 2,81 g/dl.

Wyniki dla pozostałych punktów końcowych oraz dwa opisy przypadków zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

³ Za istotną klinicznie zmianę stężenia hemoglobiny przyjmuje **2 g/dl**. Należy jednak zauważyć, że zwiększenie stężenia o taką wartość w grupach badanych nadal nie spowodowało by przejścia do stanu klinicznego wolnego od niedokrwistości, rozumianego jako osiągnięcie poziomu ≥ 10 g/dl.

⁴ Wynik w skali FACIT-Fatigue mieści się w zakresie od 0 do 52 punktów, wyższy wynik oznacza mniejsze nasilenie zmęczenia. Minimalna istotna klinicznie różnica została określona na poziomie **5 punktów**.

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) odnotowano u 71% pacjentów w grupie przyjmującej DAN+RAW/EKU (35/49 pacjentów, 106 TEAE) w porównaniu do 63% w grupie PLC+RAW/EKU (15/24 pacjentów, 65 TEAE). 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. W grupie leczonej DAN wystąpiły 2 przypadki hemolizy. Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy ryzykiem występowania jakichkolwiek TEAE w grupie DAN czy PLC.

W porównaniu pośrednim typu MAIC DAN vs PEG również nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem.

Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

ChPL Voydeya

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

Podczas 12-tygodniowego randomizowanego kontrolowanego okresu badania ALXN2040-PNH-301 u 14,0% pacjentów przyjmujących DAN 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.

Ograniczenia oceny klinicznej

- Jako główne ograniczenie analizy klinicznej należy wskazać brak bezpośrednich porównań z alternatywną technologią o najbardziej zbliżonym zakresie przeznaczeń, czyli pegcetakoplanem. Przeprowadzone porównanie pośrednie cechuje niska wiarygodność, w szczególności ze względu na założenia dotyczące wspólnego komparatora.
- W badaniach klinicznych przyjęte punkty końcowe w większości były surogatami, przez co wnioskowanie o faktycznej poprawie lub braku poprawy stanu klinicznego pacjentów jest ograniczone.
- Brak dostępnych danych długookresowych uniemożliwia ocenę utrzymywania się skuteczności jak również bezpieczeństwa terapii, co ma szczególne znaczenie w przypadku analizowanego problemu zdrowotnego jakim jest nocna napadowa hemoglobinuria – przewlekła i nieuleczalna choroba, kontrolowana terapiami dostępnymi w programie B.96.
- Nieliczne i niskiej jakości doniesienia przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Aktualnie odnaleziono wyłącznie dwa opisy przypadków.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie przedstawiono propozycji RSS.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 217 641 zł/QALY (3 x 72 547 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) w dożywotnim horyzoncie czasowym (lat), z perspektywy płatnika publicznego, czyli Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) względem RAW/EKU – jako komparator ważony udziałami. Wobec braku udowodnionej przewagi przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) względem PEG. Uwzględniono koszty leków i ich podania, monitorowania oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (w tym koszty przetoczeń, przeładowania żelazem i przełomów hemolitycznych).

Wyniki analizy podstawowej

Oszacowano, że z perspektywy płatnika, stosowanie DAN jest:

- CUA - droższe i skuteczniejsze względem:
 - RAW/EKU; +0,83 QALY; ICUR 5 093 702 zł/QALY;
progowa CZN zł (100 mg + 50 mg); zł (100 mg + 100 mg);
- CMA - tańsze względem:
 - PEG; różnica kosztów -6 612 142,43 zł;
CZN wynikająca ze zrównania kosztów zł (100 mg + 50 mg); zł (100 mg + 100 mg).

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości testowano 48 scenariuszy m.in. dla alternatywnych danych o kosztach, stopach dyskontowych, różnic w skuteczności klinicznej. W przypadku każdego z analizowanych komparatorów doszło do zmiany wnioskowania.

W analizie probabilistycznej odsetek prawdopodobieństwa efektywności kosztowej względem RAW/EKU wyniósł 0%, z kolei względem PEG 100%.

Obliczenia Agencji

Biorąc pod uwagę informacje z decyzji refundacyjnych dla komparatorów przeprowadzono reanalizę zmieniając dane kosztowe w modelu dostarczonym przez wnioskodawcę. W przypadku pegcetakoplanu doszło do zmiany wnioskowania.

Oszacowano, że z perspektywy płatnika, stosowanie DAN jest:

- droższe względem:
 - PEG; różnica kosztów + zł;

zł;
zł.

Ograniczenia oceny ekonomicznej

- Zidentyfikowano, że analiza dostarczona przez wnioskodawcę opierała się o dane kosztowe pegcetakoplanu określone wyłącznie na podstawie pojedynczego przetargu. Biorąc pod uwagę brzmienie decyzji refundacyjnej dla Aspaveli wykazano istotną różnicę kosztów, w związku z czym przeprowadzono obliczenia własne, w których doszło do zmiany wnioskowania.
- Istotnym ograniczeniem analizy ekonomicznej są dane wejściowe dotyczące skuteczności klinicznej i ich ekstrapolacja na zdecydowanie dłuższy okres. Ze względu na brak danych dotyczących długoterminowej skuteczności, utrzymywania się lub zanikania skuteczności oraz compliance pacjentów w rzeczywistej praktyce wnioskowanie dotyczące relacji uzyskiwanych efektów zdrowotnych względem wysokości ponoszonych kosztów przez system jest znacznie ograniczone w przypadku analizowanego problemu zdrowotnego.
- Ograniczeniem wnioskowania analizy ekonomicznej jest fakt, że wnioskodawca przedstawił porównanie z komparatorem zbiorczym, tj. ekulizumabem i rawulizumabem traktowanymi wspólnie jako inhibitory C5. Z uwagi na różnice w kosztach terapii oraz sposobie stosowania tych leków dobra praktyka oceny HTA sugerowałaby przedstawienie osobno porównania z ekulizumabem i osobno z rawulizumabem.
- Ponadto wskazuje się, że ograniczeniem analizy jest brak dowodów naukowych odpowiedniej jakości dla porównania DAN vs. PEG.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W związku z wykazaniem wyższości w badaniu RCT dla DAN względem dwóch z refundowanych komparatorów – RAW/EKU traktowanych zbiorczo, rozumianych jako kontynuacja suboptymalnej terapii, nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w trzyletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Ze względu na zakres niepewności w Rekomendacji ograniczono prezentację wyników do okresu obowiązywania pierwszej decyzji, czyli dwóch lat refundacji.

W analizie uwzględniono koszty tożsame z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

- (MIN: ; MAX:) pacjentów w I roku,
- (MIN: ; MAX:) pacjentów w II roku.

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Voydeya może wiązać się ze zmniejszeniem wydatków płatnika publicznego o ok.:

- 0,64 (0,01; 1,44) mln zł w I roku,
- 2,38 (0,38; 5,04) mln zł w II roku refundacji.

Koszty leku w wariantach prawdopodobnym wyniosą zł i zł odpowiednio w I i II roku.

Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej w 46 scenariuszach, w której uwzględniono alternatywne założenia dotyczące: udziałów ocenianej technologii, charakterystyki pacjentów, ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z PNH nie wykazały zmiany wnioskowania w zakresie uzyskiwanych wyników (zmniejszenie wydatków płatnika).

Obliczenia Agencji

Analogicznie jak w przypadku analizy ekonomicznej przeprowadzono reanalizę zmieniając dane kosztowe w modelu dostarczonym przez wnioskodawcę. Odnotowano zmianę wnioskowania, czyli wzrost wydatków płatnika w związku z objęciem refundacją produktu Voydeya.

Wyniki reanalizy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Voydeya może wiązać się ze zwiększeniem wydatków płatnika publicznego o ok.:

- mln zł w I roku,
- mln zł w II roku refundacji.

Według danych NFZ (oficjalnych, nie uwzględniających dodatkowych umów podziału ryzyka) średni dwumiesięczny koszt substancji czynnych w programie B.96 ponoszony na pojedynczego pacjenta wyniósł w 2024 roku:

- 131 tys. zł EKU;
- 184 tys. zł RAW;
- 106 tys. zł PEG.

Modelowany średnioroczny koszt danikopanu w przeliczeniu na pojedynczego pacjenta, jako jednej składowej terapii skojarzonej wyniósłby ok. zł.

Ograniczenia oceny wpływu na budżet

Modelowanie faktycznego rynku substancji w dynamicznie zmieniającym się programie B.96 wiąże się ze znacznym ograniczeniem wnioskowania. W szczególności poprzez wzgląd na sytuację relacji udziałów RAW/EKU. Rawulizumab przejął niemal 80% udziału pacjentów RAW/EKU w niespełna rok od wejścia do refundacji. Ponadto procedowane są do włączenia dwie kolejne substancje czynne.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do programu lekowego

Uwagi ekspertów przedstawione w AWA, nie dotyczą ocenianej technologii.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania wydane przez:

- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO 2024).

Za standard postępowania w przypadku wnioskowanego wskazania, wytyczne wskazują stosowanie bezpośrednich inhibitorów końcowej łańcuchowej C5 dopełniacza, czyli ekulizumab, rawulizumab oraz krowalimab. Wśród innych terapii wymienia się inhibitory proksymalne dopełniacza, w tym danikopan, iptakopan, pegcetakoplan. Dodatkowo dostępną formą leczenia jest allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT).

Pozostałe dokumenty przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono pięć opublikowanych dokumentów z zagranicznych ocen HTA: francuską HAS 2024, kanadyjską CDA-AMC 2024, szkocką SMC 2025, brytyjską NICE 2024 oraz niemiecką G-Ba 2024. Holenderskie wytyczne są obecnie w trakcie opracowywania (Zorginstituut Nederland 2025). Jako alternatywną technologię w dokumentacjach wskazywano RAW/EKU, podkreślając jednocześnie brak możliwości wiarygodnego porównania z PEG, stanowiącym aktualną praktykę. Wszystkie odnalezione rekomendacje były pozytywne lub z ograniczeniami. Wytyczne brytyjskie i kanadyjskie sugerowały ograniczenie populacji do pacjentów z PNH z resztkową niedokrwistością hemolityczną i klinicznie istotnymi hemolizami pozanaczyniowymi (EVH). Zarówno w opiniach NICE, jak i CDA-AMC zwrócono uwagę na cenę wnioskowanego leku, przy czym CDA-AMC zastrzega, że leczenie danikopanem w skojarzeniu z RAW/EKU nie powinno przekraczać kosztów leczenia pegcetakoplanem we wnioskowanej populacji.

Oceniana technologia jest finansowana w 2 na 30 wskazanych krajach UE i EFTA – Austrii i Niemczech. Należy zauważyć, że pomimo pozytywnej oceny HAS, lek ten nie jest refundowany we Francji.

ZASTĘPCA PREZESA

Anna Kowalczyk

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 10 stycznia 2024 r. (znak pisma: PLR.4500.3527.2024.10.RBO oraz PLR.4500.3528.2024.8.RBO) w sprawie oceny leku:

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

w ramach programu lekowego: B.96 „Leczenie chorych z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) (ICD-10 D59.5)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 38/2025 z dnia 31 marca 2025 roku w sprawie oceny leku Voydeya (danikopan) w ramach programu lekowego B.96 „Leczenie chorych z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) (ICD-10 D59.5)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2025 z dnia 31 marca 2025 roku w sprawie oceny leku Voydeya (danikopan) w ramach programu lekowego B.96 „Leczenie chorych z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) (ICD-10 D59.5)” .
2. Raport nr OT.423.1.1.2025. Voydeya (danikopan) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) (ICD-10 D59.5)” ; Analiza weryfikacyjna; Data ukończenia: 19 marca 2025 r.