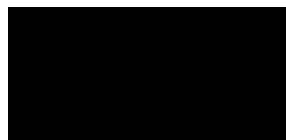




---

**FABHALTA® (iptakopan) w leczeniu  
dorosłych pacjentów z nocną napadową  
hemoglobinurią (PNH)**

**ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA**



Kraków, wrzesień 2024

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

|  |  |                    |
|--|--|--------------------|
| <b>Analizę wpływu na budżet opracowało<br/>(nazwa firmy, dane kontaktowe)</b>                                    | <b>Centrum HTA Sp. z o.o.<br/>Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków<br/>e-mail: centrumhta@centrumhta.com<br/>telefon: 0 607 345 792</b> |                    |
| <b>Autorzy analizy wpływu na budżet</b>  | <b>Imię i nazwisko</b>   | <b>Wkład pracy</b> |
|  |  |                    |
| <b>Analiza wpływu na budżet została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)</b> | <b>Novartis Poland Sp. z o.o.<br/>ul. Marynarska 15,<br/>02-674 Warszawa</b>   |                    |
| <b>Konflikt interesów</b>  | Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności Centrum HTA                              |                    |

---

**SPIS TREŚCI**

|  |    |
|--|----|
| INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU .....                      | 4  |
| STRESZCZENIE.....  | 5  |
| 1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....                       | 12 |
| 2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET .....                   | 12 |
| 2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA.....                   | 14 |
| 2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY .....   | 19 |
| 2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY.....   | 19 |
| 2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY .....                | 22 |
| 2.5. CHARAKTERYSTYKA I LICZEBNOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI .....             | 24 |
| 2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE.....                               | 43 |
| 2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU.....                                | 43 |
| 2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM .....          | 52 |
| 2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET ..... | 53 |
| 3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET .....                                   | 56 |
| 3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO.....                  | 56 |
| 3.2. WARIANT PRAWDOPODOBNY, MINIMALNY I MAKSYMALNY .....                   | 57 |
| 3.3. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....  | 61 |
| 4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW .....  | 64 |
| 5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE .....                                | 64 |
| 6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH .....    | 65 |
| 7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE .....                                       | 65 |
| 8. OGRANICZENIA ANALIZY .....  | 66 |
| 9. Dyskusja .....  | 66 |
| 10. WNIOSKI KOŃCOWE .....  | 68 |
| 11. Bibliografia .....   | 69 |
| 12. SPIS TABEL .....   | 73 |
| 13. SPIS RYSUNKÓW .....  | 74 |
| 14. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY .....                      | 75 |

## INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

| Akronim / skrót                         | Interpretacja (pełna nazwa)  |
|---|--|
| <b>AOTMiT</b>                           | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji   |
| <b>BIA</b>                              | ang. <i>Budget Impact Analysis</i> ;<br>Analiza wpływu na budżet   |
| <b>BTH</b>                              | ang. <i>Breakthrough Hemolysis</i> ;<br>Przełomowa hemoliza  |
| <b>ChPL</b>                             | Charakterystyka Produktu Leczniczego   |
| <b>CI</b>                               | ang. <i>Confidence Interval</i> ;<br>Przedział ufności   |
| <b>DSA</b>                              | ang. <i>Deterministic Sensitivity Analysis</i> ;<br>Deterministyczna analiza wrażliwości (tu: jedno- i wielokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszowa)  |
| <b>ICD-10</b>                           | ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10<sup>th</sup> Revision</i> ;<br>Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10. |
| <b>LCI</b>                              | ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ;<br>Dolna granica przedziału ufności  |
| <b>NFZ</b>                              | Narodowy Fundusz Zdrowia   |
| <b>NICE</b>                             | ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ;<br>Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej   |
| <b>Perspektywa płatnika publicznego</b> | Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia i Ministra Zdrowia)                                      |
| <b>Perspektywa wspólna</b>              | Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (perspektywa płatnika za świadczenia medyczne)  |
| <b>PICO</b>                             | ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ;<br>Populacja, interwencja, porównanie, wynik   |
| <b>PNH</b>                              | ang. <i>Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria</i> ;<br>Nocna napadowa hemoglobinuria  |
| <b>RSS</b>                              | ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> ;<br>Porozumienie podziału ryzyka  |
| <b>UCI</b>                              | ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ;<br>Górna granica przedziału ufności  |

## STRESZCZENIE

### CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego FABHALTA® (iptakopan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), w ramach programu lekowego.

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

### METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

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

- populację stanowili dorośli pacjenci z nocną napadową hemoglobinurią (ang. *Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria*, PNH), zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania wnioskowanej technologii [57] oraz kryteriami włączenia, opisanymi w ramach proponowanego programu lekowego (P); wyodrębniono dwie grupy pacjentów różniące się źródłem dowodów na skuteczność wnioskowanej technologii oraz aktualnie dostępnymi schematami leczenia [37]:
  - grupę pacjentów kwalifikujących się do I linii leczenia z wykorzystaniem leków dostępnych w programie B.96. (pacjenci rozpoczynający I linię leczenia);
  - grupę pacjentów, u których występuje reszkowa niedokrwistość hemolityczna w trakcie leczenia inhibitorem C5 (pacjenci z anemią w trakcie leczenia inhibitorami C5);
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego FABHALTA® (iptakopan pod postacią kapsułek twardych o mocy 200 mg; 56 kapsułek w opakowaniu) w dawce zgodnej z Charakterystyką produktu leczniczego [57], tj. 200 mg dwa razy na dobę (I);
- wnioskowaną technologię porównano:
  - w przypadku pacjentów rozpoczynających leczenie I linii:
    - ze stosowaniem inhibitorów C5 (rawulizumabu - komparator główny lub ekulizumabu - komparator dodatkowy) w I linii leczenia programu B.96;
  - w przypadku pacjentów z anemią w trakcie leczenia inhibitorami C5:
    - ze stosowaniem pegcetakoplanu we wnioskowanym wskazaniu w dawkowaniu zgodnym z opisem programu lekowego B.96 (główny komparator, jedyny refundowany we wnioskowanym wskazaniu od września 2023 roku, który z wysokim prawdopodobieństwem będzie zastępowany przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji);
    - kontynuacją stosowania inhibitorów C5 (rawulizumabu lub ekulizumabu - komparator dodatkowy uwzględniony w celu spełnienia minimalnych wymagań [3] – uwzględniono schemat leczenia, który teoretycznie może być stosowany w tym wskazaniu, ale ze względu na objęcie refundacją pegcetakoplanu w 2023 roku z wysokim prawdopodobieństwem nie będzie wykorzystywany w praktyce klinicznej w momencie podejmowania decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii i z tej przyczyny nie będzie w istotnym stopniu zastępowany przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji) (C);

- opierając się na wynikach Analizy klinicznej [41] w opracowaniu uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a komparatorami w zakresie: prawdopodobieństwa uniezależnienia się od przetoczeń krwi, prawdopodobieństwa zwiększenia poziomu hemoglobiny powyżej 10,5 g/dl, prawdopodobieństwa wystąpienia zależnego od przetoczeń krwi przeładowania żelazem i ryzyka wystąpienia przełomowych hemoliz;  
W niniejszej analizie uwzględniono jedynie konsekwencje kosztowe różnicy w efektywności klinicznej porównywanych interwencji (O);
- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: liczebności populacji pacjentów, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 Rozporządzenia [3], aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji oraz prognozowanych wydatków na 2 lata realizacji proponowanego programu lekowego, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii („*status quo*”, „scenariusz istniejący”; brak finansowania iptakopanu ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.96.) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych („nowy scenariusz” zakładający realizację programu lekowego dla wnioskowanej technologii; por. rozdział 2.4.).

Wnioskowana technologia nie jest finansowana ze środków publicznych. Aktualnie żaden pacjent w Polsce nie ma możliwości leczenia iptakopaniem. Mając na uwadze refundację ekulizumabu, rawulizumabu i pegcetakoplanu w leczeniu PNH wydaje się mało prawdopodobne wykorzystanie wnioskowanej technologii w przypadku braku refundacji.

Pacjenci rozpoczynający leczenie I linii w programie B.96. obecnie mają możliwość stosowania ekulizumabu oraz rawulizumabu. Rawulizumab dostępny jest dopiero od września 2023 roku, jednak dostępne informacje świadczą, że w tym wskazaniu głównie wykorzystywany będzie Rawulizumab. Świadczą o tym zarówno założenia analiz przeprowadzanych w Polsce (osiągnięcie osiemdziesięciu kilku procent rynku sprzedaży) [52] jak i dane z rynków, na których dostępne są ekulizumab i rawulizumab (88% wykorzystania rawulizumabu w warunkach brytyjskich) [43]. Na tej podstawie rawulizumab uznano jako główny komparator dla wnioskowanej technologii w leczeniu pacjentów rozpoczynających leczenie I linii.

Od września 2023 roku pacjenci z anemią w trakcie leczenia inhibitorami C5 mają możliwość stosowania pegcetakoplanu w ramach programu B.96 [37]. Przed wrześniem 2023 roku pacjent z PNH w przypadku wystąpienia anemii mógł jedynie kontynuować stosowanie inhibitora C5 (ekulizumabu). W ramach niniejszej analizy uwzględniono obydwa schematy leczenia pacjentów z anemią w trakcie leczenia inhibitorami C5. Niemniej jednak na uwagę zasługuje fakt, iż pegcetakoplan stanowi jedyny opcjonalny schemat leczenia, który jest zarejestrowany i objęty refundacją we wskazaniu obejmującym pacjentów z anemią w trakcie leczenia inhibitorami C5. Co więcej, modelowanie przeprowadzone w ramach niniejszej analizy przy uwzględnieniu dostępnych danych NFZ dotyczących pacjentów leczonych w programie B.96 [52], [53] oraz zaakceptowanych przez AOTMiT założeń analiz dla pegcetakoplanu [53] i rawulizumabu [52] wykazało, że w latach 2025 – 2027 stopień wykorzystania pegcetakoplanu wśród pacjentów z analizowanej populacji będzie wynosił ██████████ w kolejnych latach.

Przedstawione powyżej aspekty świadczą, że pomimo iż wśród pacjentów z anemią w trakcie leczenia inhibitorem C5 teoretycznie możliwe jest zastosowanie zarówno pegcetakoplanu jak i kontynuacji leczenia inhibitorem C5, to w praktyce klinicznej wnioskowana technologia będzie zastępowała praktycznie wyłącznie stosowanie pegcetakoplanu. Tym samym pegcetakoplan został uwzględniony jako główny komparator. Kontynuacja stosowania inhibitora C5 została uwzględniona wyłącznie w celu spełnienia minimalnych wymagań [3].

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach:

- wariant bez RSS, uwzględniający sugerowaną do Wykazu cenę wnioskowanej technologii oraz
- wariant z RSS, [REDACTED]

W opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w ramach nowej grupy limitowej ze względu na brak odpowiednika refundowanego w analizowanym wskazaniu, udowodnioną przewagę kliniczną iptakopanu nad leczeniem z wykorzystaniem inhibitora C5 (bezpośrednio w ramach badania APPLY-PNH wśród pacjentów z anemią w trakcie leczenia inhibitorem C5 oraz pośrednio z wykorzystaniem badania APPOINT-PNH wśród pacjentów rozpoczynających leczenie I linii [40]) oraz różnice w schematach leczenia wnioskowanej technologii i pegcetakoplenu, które nie pozwalają na zastąpienie iptakopanu przez stosowanie pegcetakoplenu. Iptakopan podawany jest w monoterapii, podczas gdy pegcetakoplan w początkowym okresie leczenia stosowany jest łącznie z inhibitorem C5. Obydwa schematy leczenia różnią się mechanizmem działania, częstotliwością podawania oraz drogą podawania. Na tej podstawie uznano, że refundacja w osobnej grupie limitowej jest zgodna z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji [30].

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

W opracowaniu uwzględniono koszt wnioskowanej technologii skalkulowany przy uwzględnieniu proponowanych cen zbytu netto oraz zapisów ustawy o refundacji [30].

Koszt pozostałych leków określono na podstawie: danych NFZ z 2023 roku [71], [72] (koszt rawulizumabu), średniego kosztu ekulizumabu w czerwcu 2024 roku [70], średniego kosztu leków pod postacią tabletek zawierających 1,5 lub 1 mln j.m. substancji czynnej *Phenoxymethylpenicillinum* [37], [71], średniego kosztu opakowania leku Desferal® (*Deferoxamine Mesilate*) [38], [39] oraz kosztu pegcetakoplenu określonego na podstawie danych NFZ z 2023 roku [71], [72] (określona na okres wrzesień – grudzień 83,5% redukcją ceny pegcetakoplenu względem ceny oficjalnej przypisano w trakcie pierwszych 2 miesięcy leczenia) oraz wyników przetargu z 2024 roku [49] (określona na podstawie wyników przetargu 5,7% redukcją ceny pegcetakoplenu względem ceny oficjalnej przypisano kolejnym miesiącom leczenia).

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

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

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

- liczby pacjentów włączanych do programu B.96. (rozpoczynających leczenie ekulizumabem) w latach 2018 – 2021 [53];
- liczby pacjentów leczonych ekulizumabem w latach 2018 – 2021 (pacjenci rozpoczynający leczenie w danym roku i kontynuujący leczenie rozpoczęte w latach poprzednich) [53];
- liczby pacjentów leczonych poszczególnymi lekami w programie B.96. w 2023 roku [72];
- liczby pacjentów z niedokrwistością (pierwszorazowi lub łącznie) wśród pacjentów leczonych w programie B.96. w latach 2018 – 2022 [53] pozwalającej określić średnie prawdopodobieństwo wystąpienia niedokrwistości rok do roku oraz prawdopodobieństwo wykluczenia z grona chorych z niedokrwistością w kolejnych latach;
- [REDACTED];
- [REDACTED];
- [REDACTED];
- określonej na podstawie dostępnych danych NFZ [52], [53], [72] liczby nowych pacjentów włączanych co roku do programu lekowego B.96. (pacjenci rozpoczynający leczenie I linii);
- średniego ryzyka dyskontynuacji z programu B.96. (5,3% rok do roku; od 4,4% do 6,7% w skrajnych scenariuszach), określonego na podstawie danych NFZ z lat 2019-2021 [53];
- prawdopodobieństwa zmiany leczenia z ekulizumabu na rawulizumab (wśród pacjentów kontynuujących leczenie ekulizumabem) określonego na podstawie założeń i wyników zaakceptowanych przez AOTMiT analiz dla rawulizumabu [52];
- odsetka wykorzystania rawulizumabu wśród pacjentów rozpoczynających leczenie w programie B.96. na podstawie założeń i wyników zaakceptowanych przez AOTMiT analiz dla rawulizumabu [52];
- stopnia wykorzystania pegcetakoplanu wśród pacjentów z analizowanej populacji na podstawie założeń i wyników zaakceptowanych przez AOTMiT analiz dla pegcetakoplanu [53] (75%, od 50% do 100% w 2024 roku oraz 100%, od 75% do 100% wśród nowo zdiagnozowanych pacjentów w kolejnych latach);

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

W pierwszej kolejności ustalono liczbę pacjentów spełniających kryteria włączenia do leczenia z wykorzystaniem wnioskowanej technologii każdego roku.

Przy ocenie pacjentów, u których występuje anemia w trakcie leczenia inhibitorem C5 uwzględniono w tym celu dane NFZ [53] z lat 2018 – 2020 wskazujące na liczbę pacjentów, u których w danym roku niedokrwistość występuje po raz pierwszy w trakcie leczenia inhibitorem C5 oraz liczbę całkowitą takich pacjentów w roku niezależnie od momentu wystąpienia niedokrwistości. Na podstawie tych danych prognozowano prawdopodobieństwo wystąpienia niedokrwistości w kolejnych latach analizy, w gronie powiększającej się populacji pacjentów leczonych w programie B.96. W scenariuszu istniejącym uwzględniono zastosowanie



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

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

Ustalono, że w horyzoncie czasowym analizy wpływu na budżet liczba pacjentów w programie B.96. wynosić będzie:

- [REDACTED]);
- [REDACTED].

W analizie umożliwiono zastosowanie iptakopanu wśród pacjentów rozpoczynających lub zmieniających leczenie w danym roku (tj. pacjentów rozpoczynających leczenie I linii w programie B.96. w danym roku oraz pacjentów z anemią w przebiegu leczenia inhibitorem C5). Pominęto tym samym pacjentów skutecznie kontynuujących leczenie aktualnie dostępnymi lekami z programu B.96. Liczebność tej populacji chorych została określona na poziomie:

- [REDACTED]);
- [REDACTED].

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

- [REDACTED]);
- [REDACTED].

Struktura ww. grupy pacjentów z podziałem na interwencje zastępowane przez wnioskowaną technologię została przedstawiona poniżej.

**Tabela. Liczebność populacji pacjentów rozpoczynających leczenie iptakopaniem w kolejnych latach. W nawiasach podano wyniki skrajnych wariantów.**

| Wskazanie  | Zastępowane leczenie | Rok 1      | Rok 2      |
|--|----------------------|------------|------------|
| 1) pacjenci rozpoczynający I linię leczenia            | [REDACTED]           | [REDACTED] | [REDACTED] |
| 2) pacjenci z anemią w trakcie leczenia inhibitorem C5 | [REDACTED]           | [REDACTED] | [REDACTED] |

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

- [REDACTED]
- [REDACTED].

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

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

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego badań klinicznych [41]. Na podstawie wyników Analizy klinicznej [41] w opracowaniu uwzględniono różnice w skuteczności klinicznej porównywanych interwencji. Niemniej jednak uznano, że nie są dostępne jednoznaczne dowody naukowe potwierdzające przewagę wnioskowanej technologii nad stosowaniem pegcetakoplanu (np. wyniki analizy podstawowej sugerowały jedynie niewielką przewagę kliniczną iptakopanu nad pegcetakoplanem, tj. niewielką różnicę w liczbie QALY) i w ramach analizy wrażliwości testowano wariant analizy minimalizacji kosztów iptakopanu i pegcetakoplanu.

Wśród pacjentów rozpoczynających leczenie I linii uwzględniono dostępne dane kliniczne z badania jednoramiennego APPOINT-PNH, które porównano z wynikami badania APPEX (NCT05842486, badania obejmującego obserwacją pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania APPOINT-PNH, ale poddawanych leczeniu z wykorzystaniem inhibitora C5 w warunkach praktyki klinicznej Francji lub Wielkiej Brytanii). Dane pacjentów z badania APPEX zostały skorygowane (poprzez odpowiednie wagi) w oparciu o potencjalne różnice w charakterystykach oraz prawdopodobieństwie włączenia do badania APPOINT-PNH.

Wśród pacjentów z anemią w trakcie leczenia inhibitorem C5 uwzględniono dostępne dane kliniczne dotyczące bezpośredniego porównania wnioskowanej technologii z kontynuacją stosowania inhibitora C5 (badanie APPLY-PNH) oraz wyniki porównania pośredniego wnioskowanej technologii z pegcetakoplanem na podstawie wyników badania APPLY-PNH i wyników badania PEGASUS (w analizie uwzględniono macierze przejść pomiędzy stanami klinicznymi opracowane na podstawie danych pacjentów z badania APPLY-PNH które zostały dostosowane do charakterystyk pacjentów włączonych do badania PEGASUS).

Wykorzystano dane pacjentów z obydwu badań APPOINT-PNH (iptakopan) i APPLY-PNH (iptakopan, kontynuacja leczenia inhibitorem C5) oraz dane z badań APPEX (I linia leczenia inhibitorem C5) i PEGASUS (pegcetakoplan) skorygowane o potencjalne, znane czynniki zakłócające wiarygodne porównanie poszczególnych interwencji (analogicznie do porównań skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii i komparatorów przedstawionej w Analizie klinicznej [41]). Co więcej, w analizie podstawowej uwzględniono definicję anemii taką samą jak w przypadku analizy dla pegcetakoplanu [53], [65], [67], [69] (poziom hemoglobiny poniżej 10,5 g/dl) ponieważ tylko dla takiej definicji dostępne były dane dla pegcetakoplanu. W analizie wrażliwości testowano definicję anemii z badań klinicznych dla wnioskowanej technologii (hemoglobiny poniżej 10 g/dl).

W ramach niniejszej analizy wpływu na budżet przy ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego wykorzystano założenia, wartości parametrów wejściowych i wyniki modelu decyzyjnego szczegółowo opisanego na etapie Analizy ekonomicznej [96].

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

## WYNIKI I WNIOSKI

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego FABHALTA® (iptakopan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią będzie związane ze [REDACTED]

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

- w wariantcie bez RSS:

- 4 357 841 PLN [REDACTED]
- 14 655 243 PLN [REDACTED]
- w wariantcie z RSS [REDACTED]
  - [REDACTED]
  - [REDACTED]

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

Testując alternatywne założenia modelowania oraz skrajne warianty oceny parametrów wykorzystanych do kalkulacji liczebności populacji docelowej, zaobserwowano zmianę wyników wariantu prawdopodobnego analizy podstawowej w zakresie: [REDACTED] [REDACTED] wyników wariantu prawdopodobnego analizy podstawowej. Najwyższy wpływ miały założenia dotyczące liczebności populacji docelowej oraz założenia modelu dotyczące wskaźnika intensywności dawki iptakopanu (zmiana w zakresie od [REDACTED] [REDACTED] oraz dyskontynuacji leczenia (zmiana w zakresie [REDACTED]). Pozostałe założenia modelowania oraz zakres niepewności parametrów wykorzystywanych w modelowaniu na etapie Analizy ekonomicznej [96] nie miały istotnego wpływu na wyniki.

Dostępne dowody naukowe potwierdzają skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa stosowania iptakopanu w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadawą hemoglobinurią [41].

Analiza ekonomiczna [96] wykazała, że stosowanie leku FABHALTA® w I linii [REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
(190 380 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość), co jest zjawiskiem często obserwowanym w przypadku leków sierocych stosowanych w chorobach rzadkich. Co więcej, Plan dla Chorób Rzadkich wprowadzony przez Radę Ministrów (Uchwała nr 110 Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 r. M.P. 2021 poz. 883) zakłada modyfikację oceny ekonomicznej leków sierocych polegającą m.in. na wprowadzeniu odmiennego, wyższego progu opłacalności dla takich technologii medycznych.

Udostępnienie pacjentom z analizowanej populacji kolejnej opcji terapeutycznej w ramach programu lekowego B.96 pozwoli lekarzowi lepiej dostosować terapię do indywidualnych potrzeb zdrowotnych pacjentów z analizowanej populacji oraz pozwoli zmniejszyć obciążenie finansowe świadczeniodawcy i płatnika publicznego poprzez zastosowanie doustnego leczenia związanego z: mniejszym obciążeniem pacjentów, poprawą jakości życia pacjentów oraz mniejszym obciążeniem personelu medycznego względem aktualnie refundowanych leków.

[REDACTED]  
[REDACTED]

## 1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego FABHALTA® (iptakopan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), w ramach programu lekowego.

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

## 2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

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

- populację stanowili dorośli pacjenci z nocną napadową hemoglobinurią (ang. *Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria*, PNH), zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania wnioskowanej technologii [57] oraz kryteriami włączenia, opisanymi w ramach proponowanego programu lekowego (P); wyodrębniono dwie grupy pacjentów różniące się źródłem dowodów na skuteczność wnioskowanej technologii oraz aktualnie dostępnymi schematami leczenia [37]:
  - grupę pacjentów kwalifikujących się do I linii leczenia z wykorzystaniem leków dostępnych w programie B.96. (pacjenci rozpoczynający I linię leczenia);
  - grupę pacjentów, u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna w trakcie leczenia inhibitorem C5 (pacjenci z anemią w trakcie leczenia inhibitorami C5);
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego FABHALTA® (iptakopan) w postaci kapsułek twardej o mocy 200 mg; 56 kapsułek w opakowaniu) w dawce zgodnej z Charakterystyką produktu leczniczego [57], tj. 200 mg dwa razy na dobę (I);
- wnioskowaną technologię porównano:
  - w przypadku pacjentów rozpoczynających leczenie I linii:
    - ze stosowaniem inhibitorów C5 (rawulizumabu [komparator główny] lub ekulizumabu [komparator dodatkowy]) w I linii leczenia programu B.96;
  - w przypadku pacjentów z anemią w trakcie leczenia inhibitorami C5:

- ze stosowaniem pegcetakoplanu we wnioskowanym wskazaniu w dawkowaniu zgodnym z opisem programu lekowego B.96 (główny komparator, jedyny refundowany we wnioskowanym wskazaniu od września 2023 roku, który z wysokim prawdopodobieństwem będzie zastępowany przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji);
- z kontynuacją stosowania inhibitorów C5 (rawulizumabu lub ekulizumabu; komparator dodatkowy uwzględniony w celu spełnienia minimalnych wymagań [3] – uwzględniono schemat leczenia, który teoretycznie może być stosowany w tym wskazaniu, ale ze względu na objęcie refundacją pegcetakoplanu w 2023 roku z wysokim prawdopodobieństwem nie będzie wykorzystywany w praktyce klinicznej w momencie podejmowania decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii i z tej przyczyny nie będzie w istotnym stopniu zastępowany przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji) (C);
- opierając się na wynikach Analizy klinicznej [41] w opracowaniu uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a komparatorami w zakresie: prawdopodobieństwa uniezależnienia się od przetoczeń krwi, prawdopodobieństwa zwiększenia poziomu hemoglobiny powyżej 10,5 g/dl, prawdopodobieństwa wystąpienia zależnego od przetoczeń krwi przeładowania żelazem i ryzyka wystąpienia przełomowych hemoliz.  
W niniejszej analizie uwzględniono jedynie konsekwencje kosztowe różnicy w efektywności klinicznej porównywanych interwencji (O);
- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: liczebności populacji pacjentów, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 Rozporządzenia [3], aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji oraz prognozowanych wydatków na 2 lata realizacji proponowanego programu lekowego, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (por. rozdział 2.4.).

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

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach:

- wariant bez RSS, uwzględniający sugerowaną do Wykazu cenę wnioskowanej technologii oraz
- wariant z RSS, uwzględniający sugerowaną cenę efektywną wnioskowanej technologii.

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

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

Przy ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego, w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet, wykorzystano wartości parametrów, założenia i wyniki modelu decyzyjnego, szczegółowo opisanego na etapie Analizy ekonomicznej [96].

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

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

## **2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA**

Novartis Poland wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego FABHALTA® (iptakopan) w ramach części B Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych („Leki dostępne w ramach programu lekowego”), umożliwiając jego stosowanie w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) [40].

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

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

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

W opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w ramach nowej grupy limitowej ze względu na brak odpowiednika refundowanego w analizowanym wskazaniu, udowodnioną przewagę kliniczną iptakopanu nad leczeniem z wykorzystaniem inhibitora C5 (bezpośrednio w ramach badania APPLY-PNH wśród pacjentów z anemią w trakcie leczenia inhibitorem C5 oraz pośrednio z wykorzystaniem badania APPOINT-PNH wśród pacjentów rozpoczynających leczenie I linii [40]) oraz różnice w schematach leczenia wnioskowanej technologii i pegcetakoplanu, które nie pozwalają na zastąpienie iptakopanu przez stosowanie pegcetakoplanu. Iptakopan podawany jest w monoterapii, podczas gdy pegcetakoplan w początkowym okresie leczenia stosowany jest łącznie z inhibitorem C5. Obydwa schematy leczenia różnią się mechanizmem działania, częstotliwością podawania oraz drogą podawania. Na tej podstawie uznano, że refundacja w osobnej grupie limitowej jest zgodna z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji [30].

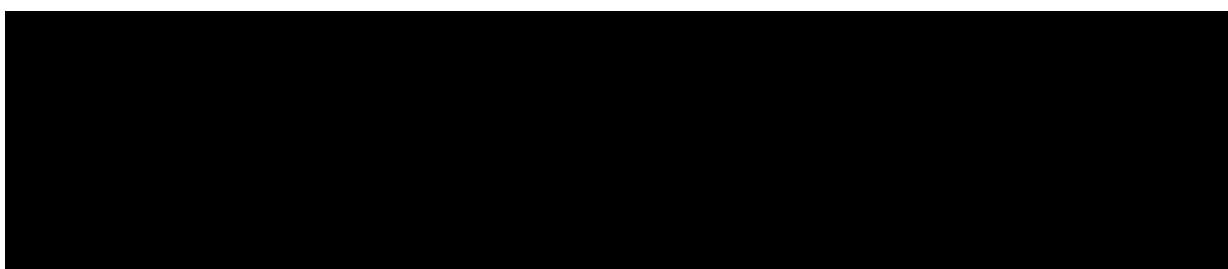
W chwili obecnej nie są refundowane żadne technologie lekowe, które mogą być traktowane jako pełne zamienniki dla wnioskowanej technologii [37]. Dostępne dowody naukowe potwierdzają przewagę kliniczną iptakopanu nad inhibitorami C5 [41]. Od września 2023 roku pacjenci z anemią w trakcie leczenia inhibitorem C5 mają możliwość stosowania pegcetakoplanu w ramach programu B.96 [37]. W pierwszym miesiącu leczenia pegcetakoplan podawany jest łącznie z inhibitorem C5, a wnioskowana technologia stosowana jest w monoterapii przez cały okres leczenia. Różnice dotyczą również mechanizmów działania pegcetakoplanu i iptakopanu, ale obydwa leki oddziałują na część dystalną szlaku dopełniacza (etapy związane z czynnikiem C3). Na uwagę zasługuje fakt, że pegcetakoplan jest zarejestrowany i refundowany wyłącznie w leczeniu pacjentów z anemią w trakcie leczenia inhibitorem C5. Wnioskowana technologia może być również stosowana w I linii leczenia.

Potencjalne umieszczenie iptakopanu i pegcetakoplanu w jednej grupie limitowej mogłoby ograniczyć dostępność jednego z tych leków ze względu na różnice w mechanizmie działania, różnice w schematach

podawania tych leków (łącznie z inhibitorem C5 lub w monoterapii), zakresu wskazań objętych refundacją oraz częstotliwości dawkowania, która często ulega zmianie w zależności od czasu jaki upłynął od rozpoczęcia leczenia (np. wymóg intensyfikacji dawkowania pegcetakoplanu [53]). Tym samym uznano, że iptakopan, podobnie jak wszystkie inne substancje czynne dostępne w programach lekowych [37], będzie refundowany w osobnej grupie limitowej.

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

Wnioskowana technologia ma status leku sierocznego w leczeniu pacjentów z PNH.



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

**Tabela 1. Oceniana technologia i sugerowany sposób jej finansowania.**

| Aspekt                                 | Wartość  |
|--|--|
| <b>Wnioskowana technologia</b>         |  |
| Nazwa handlowa                         | FABHALTA®  |
| Substancja czynna                      | <i>Iptacopan</i>   |
| Kod ATC                                | L04AJ08 [33]   |
| Data pozwolenia dopuszczenia do obrotu | 17 maja 2024 (EMA/H/C/005764 – EU/1/24/1802/002)   |
| Postać farmaceutyczna                  | Kapsułki twarde po 200 mg  |
| Zawartość opakowania                   | 56 kapsułek  |
| DDD / PDD                              | Brak [33];<br>Dawka dobową na poziomie 400 mg  |
| Kategoria dostępności leku             | Rp   |
| <b>Sugerowany sposób finansowania</b>  |  |
| Kategoria dostępności refundacyjnej    | Lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego (art. 6 ust 1 pkt 2 ustawy [30]) |
| Grupa limitowa                         | Nowa grupa limitowa  |
| Poziom odpłatności świadczeniobiorcy   | Bezpłatny (art. 14 ustawy [30])  |
| Proponowane ceny zbytu netto           | [REDACTED]   |
| Proponowany RSS                        | [REDACTED]   |



| Aspekt | Wartość |
|--------|---------|
|        |         |

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

Dawkowanie wnioskowanej technologii oraz komparatorów określono na podstawie: wyników badań APPLY-PNH i APPOINT-PNH (dawki leków, odsetek pacjentów w poszczególnych grupach masy ciała, dawkowanie ekulizumabu), sugerowanych przez NICE założeń analizy dla iptakopanu (dyskontynuacja leczenia, odsetek wykorzystania rawulizumabu, wskaźnik intensywności dawki iptakopanu) [43], wyników badania PEGASUS [55], dostępnych danych na temat dawkowania inhibitora C5 w USA [87], [88] oraz oczekiwanego odsetka wykorzystania rawulizumabu w warunkach polskich określonego na podstawie wyników modelowania przeprowadzonego na etapie Analizy ekonomicznej [96], z uwzględnieniem zweryfikowanych przez AOTMiT założeń analizy dla rawulizumabu [52].

Wyjściowe dawkowanie porównywanych interwencji określono na podstawie zalecanych dawek wg ChPL [56], [57] i opisu programu lekowego B.96. [37], [40].

W przypadku iptakopanu uwzględniono 99% wskaźnik intensywności leczenia ze względu na fakt, iż w ramach badań APPLY-PNH i APPOINT-PNH obserwowano krótkie przerwy w przyjmowaniu iptakopanu u niewielkiej liczby pacjentów; przerwy te jednak nie miały wpływu na skuteczność i bezpieczeństwo leczenia [43]. Tym samym w ramach analizy podstawowej uznano, że w trakcie całego (często dożywotniego) okresu leczenia iptakopaniem pacjent z analizowanej populacji przyjmie 99% zalecanych kapsułek; podobne założenie przyjęto w dokumentacji NICE [43].

Na podstawie wyników badań APPLY-PNH i APPOINT-PNH oceniono również roczne ryzyko dyskontynuacji leczenia iptakopaniem, które wyniosło 1,79% wg analityków współpracujących z NICE [43]. Ryzyko to przypisano również pacjentom z anemią w trakcie leczenia inhibitorem C5 leczonych ekulizumabem, rawulizumabem i pegcetakoplanem. Zgodnie z założeniami analizy dla pegcetakoplanu [53] w opracowaniu przyjęto zastosowanie ekulizumabu po dyskontynuacji ww. leczenia.

W przypadku pacjentów stosujących ekulizumab i rawulizumab w I linii leczenia odzwierciedlono aktualny schemat postępowania z pacjentem – wśród pacjentów z anemią w trakcie stosowania tych leków uwzględniono możliwość przejścia na pegcetakoplan – zgodnie z założeniami analiz z warunków brytyjskich przyjęto, że średnio 30% pacjentów z anemią rozpocznie stosowanie pegcetakoplanu średnio po 24 tygodniach leczenia inhibitorem C5 [43].

Na podstawie zalecanego dawkowania wg ChPL [56] oraz zgodnie z wynikami badań APPLY-PNH i APPOINT-PNH w opracowaniu uwzględniono następujące dawkowanie ekulizumabu:

- 600 mg co tydzień w trakcie pierwszych 4 tygodni z dawką 900 mg w 5. tygodniu oraz:

- 900 mg co 14 dni u 69,6% pacjentów;
- 1200 mg co 14 dni u 26,1% pacjentów;
- 1500 mg co 14 dni u 4,3% pacjentów
- 900 mg co 11 dni u 0% pacjentów.

Analogiczny odsetek pacjentów ze zintensyfikowanym dawkowaniem ( ) przypisano pacjentom stosującym rawulizumab. Uwzględnienie intensyfikacji dawkowania inhibitora C5 (ekulizumabu lub rawulizumabu) u około 1/3 pacjentów odpowiada również obserwacją z praktyki klinicznej [87], [88].

Dawkowanie rawulizumabu określono na podstawie ChPL [56]; udział poszczególnych grup masy ciała określono na podstawie wejściowej masy ciała pacjentów włączanych do badań APPLY-PNH i APPOINT-PNH. Szczegóły w tabeli poniżej.

**Tabela 2. Dawkowanie rawulizumabu.**

|  | ≥40 kg do <60 kg | ≥60 kg do <100 kg | ≥100 kg |
|--|------------------|-------------------|---------|
| <b>Dawka początkowa co 14 dni</b>                                  |                  |                   |         |
| <b>Dawka podtrzymująca, standardowa (co 8 tygodni)</b>             |                  |                   |         |
| <b>Dawka podtrzymująca, zintensyfikowana (co 6 tygodni)*</b>       |                  |                   |         |
| <b>Udział pacjentów – I linia leczenia</b>                         |                  |                   |         |
| <b>Udział pacjentów – anemia w trakcie leczenia inhibitorem C5</b> |                  |                   |         |

\* wg ChPL standardowe dawkowanie rawulizumabu obejmuje podawanie co 8 tygodni  $\pm$  1 tydzień [56]; konserwatywnie w opracowaniu uwzględniono intensyfikację dawkowania rawulizumabu polegającą na najmniejszej z możliwych redukcji częstotliwości podawania względem standardowego schematu tydzień krócej od schematu 7-tygodniowego.

Zgodnie z wynikami badań [87], [88] w opracowaniu uwzględniono takie same dawkowanie inhibitorów C5 w obydwu analizowanych grupach pacjentów, przy czym wśród pacjentów rozpoczynających I linię leczenia uwzględniono intensyfikację dawkowania dopiero od 12. tygodnia leczenia, a wśród pacjentów z anemią w trakcie leczenia inhibitorem C5 – od początku horyzontu czasowego analizy [43].

Dawkowanie pegcetakoplanu określono na podstawie ChPL [56] oraz wyników badania PEGASUS [53], [65], [67], [69]. Uwzględniono podawanie 1080 mg dwa razy w tygodniu u wszystkich pacjentów oraz etap stosowania inhibitora C5 przez pierwszy miesiąc.

Zgodnie z założeniami analiz dla NICE [43] oraz wynikami modelowania populacyjnego (por. rozdział 2.5.2.), w opracowaniu uwzględniono wykorzystanie rawulizumabu z pegcetakoplanem u 88% pacjentów; u pozostałych (12%) uwzględniono ekulizumab.

W ramach niniejszej analizy wpływu na budżet uwzględniono średnie 28-dniowe, niezdyskontowane zużycie wnioskowanej technologii w przeliczeniu na pacjenta rozpoczynającego leczenie, określone na podstawie modelu analizy ekonomicznej [96] w trakcie pierwszego roku leczenia (por. arkusz „BIA\_model” modelu). Wszystkie wyniki analizy ekonomicznej [96] uwzględnione w BIA przedstawiono w rozdziale 2.7.

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

## **2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY**

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

Proponowany sposób refundacji nie uwzględnia współpłacenia świadczeniobiorcy [30].

Co więcej, w ramach analizy ekonomicznej dla rozważanego problemu decyzyjnego [96] nie zidentyfikowano kategorii kosztu z perspektywy świadczeniodawcy, które istotnie wpływałyby na koszt leczenia analizowanych pacjentów oraz różnice w tym koszcie pomiędzy analizowanymi interwencjami.

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

## **2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY**

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

Punkt początkowy niniejszej analizy obejmuje pierwszy rok, w którym będzie możliwe stosowanie refundowanego produktu leczniczego FABHALTA® (iptakopan) we wnioskowanym wskazaniu w ramach

scenariusza nowego (przy założeniu pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia dotyczącej objęcia refundacją wnioskowanej technologii w ramach programu lekowego).

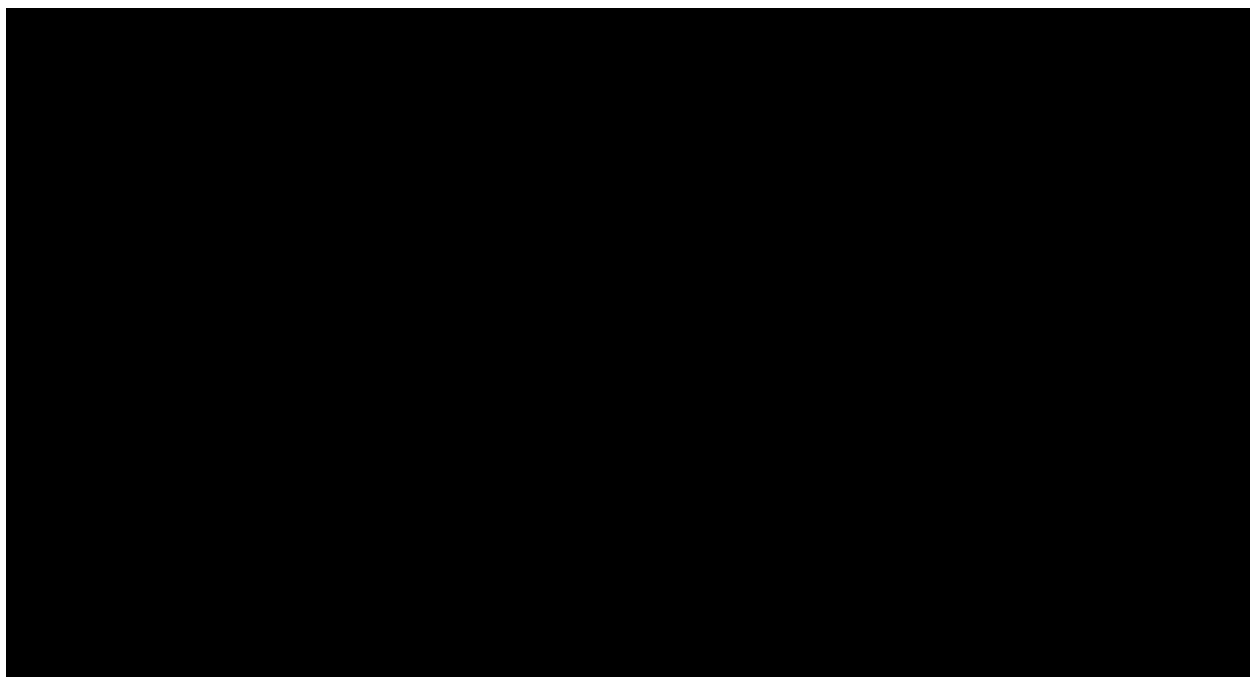
Mając na uwadze:

- refundację ekulizumabu, rawulizumabu i pegcetakoplanu w poszczególnych grupach pacjentów w identycznych stanach klinicznych jak stany kliniczne umożliwiające zastosowanie wnioskowanej technologii w programie B.96 (tj. obecna w praktyce klinicznej identyfikacja pacjentów mogących korzystać z wnioskowanej technologii w chwili obecnej);
- niewielką liczebność pacjentów z PNH oraz leczenie ich w ramach programu w stosunkowo niewielkiej liczbie ośrodków medycznych,

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

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

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



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

Mając powyższe na uwadze, w niniejszej analizie uwzględniono dwuletni horyzont czasowy. Horyzont ten zapewnia uchwycenie wszystkich aspektów związanych z równowagą na analizowanym rynku sprzedaży leków stosowanych w PNH – pozwala osiągnąć stabilizację pod względem liczby pacjentów rozpoczynających leczenie z wykorzystaniem wnioskowanej technologii, liczby pacjentów leczonych wnioskowaną technologią, jak i pozwala lepiej uchwycić zmiany wydatków z budżetu płatnika publicznego, przy jednoczesnym braku konieczności długoterminowej prognozy liczby pacjentów w programie, która wymagałaby przyjęcia poważnych założeń.

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

Na podstawie przedstawionych powyżej aspektów, w ramach analizy wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego FABHALTA® w analizowanym wskazaniu przeprowadzono symulację wysokości nakładów finansowych z jednorocznego budżetu płatnika publicznego. Przeprowadzono ocenę konsekwencji finansowych dla kolejnych lat obserwacji w odniesieniu do porównywanych ze sobą możliwych scenariuszy („nowy scenariusz” vs „scenariusz istniejący”) w okresie 2 pierwszych lat

obowiązująca pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia, przy corocznej ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego.

#### 2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii („*status quo*”, „scenariusz istniejący”; brak finansowania leku FABHALTA® ze środków publicznych) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.96. („nowy scenariusz”).

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

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

Pacjenci rozpoczynający leczenie I linii w programie B.96. obecnie mają możliwość stosowania ekulizumabu oraz rawulizumabu. Rawulizumab dostępny jest dopiero od września 2023 roku, ale dostępne informacje świadczą, że w tym wskazaniu głównie wykorzystywany będzie rawulizumab. Świadczą o tym zarówno założenia analiz przeprowadzanych w Polsce (osiągnięcie osiemdziesięciu kilku procent rynku sprzedaży) [52] jak i dane z rynków, na których dostępne są ekulizumab i rawulizumab (88% wykorzystania rawulizumabu w warunkach brytyjskich) [43]. Na tej podstawie **rawulizumab uznano jako główny komparator dla wnioskowanej technologii w leczeniu pacjentów rozpoczynających leczenie I linii.**

Od września 2023 roku pacjenci z anemią w trakcie leczenia inhibitorami C5 mają możliwość stosowania pegcetakoplanu w ramach programu B.96 [37]. Przed wrześniem 2023 roku pacjent z PNH w przypadku wystąpienia anemii mógł jedynie kontynuować stosowanie inhibitora C5 (ekulizumabu). W ramach niniejszej analizy uwzględniono obydwie schematy leczenia pacjentów z anemią w trakcie leczenia inhibitorami C5. Niemniej jednak na uwagę zasługuje fakt, iż pegcetakoplan stanowi jedyny opcjonalny schemat leczenia, który jest zarejestrowany i objęty refundacją we wskazaniu obejmującym pacjentów z anemią w trakcie leczenia inhibitorami C5.

Co więcej, modelowanie przeprowadzone w ramach Analizy wpływu na budżet (por. rozdział 2.5.2.1.) przy uwzględnieniu dostępnych danych NFZ dotyczących pacjentów leczonych w programie B.96 [52], [53] oraz zaakceptowanych przez AOTMiT założeń analiz dla pegcetakoplanu [53] i rawulizumabu [52] wykazało, że w latach 2025 – 2027 stopień wykorzystania pegcetakoplanu wśród pacjentów z analizowanej populacji będzie wynosił [REDACTED] w kolejnych latach.

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

Zgodnie z założeniami Analizy ekonomicznej [96] w opracowaniu uwzględniono możliwość wystąpienia różnicy między stosowaniem wnioskowanej technologii a komparatorami w zakresie efektów zdrowotnych i/lub ryzyka zdarzeń niepożądanych (np. BTH). W opracowaniu uwzględniono konsekwencje kosztowe efektywności porównywanych interwencji. Uwzględniono wyniki modeli Analizy ekonomicznej [96] pod postacią kosztu lub zużycia zasobu medycznego, będącego konsekwencją różnicy w skuteczności porównywanych interwencji.

W ramach niniejszej analizy wpływu na system ochrony zdrowia przedstawiono:

- liczebność populacji, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 rozporządzenia [3] (por. rozdział 2.5.);
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, zgodnie z §6 ust. 4 rozporządzenia [3] (prognoza opisana jako „scenariusz istniejący”, „*status quo*”);
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym

we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, zgodnie z §6 ust. 5 rozporządzenia [3] (prognoza opisana jako „nowy scenariusz”);

- oszacowanie różnicy między ww. prognozami, zgodnie z §6 ust. 6 rozporządzenia [3];
- zgodnie z §6 ust. 7 rozporządzenia [3], przedstawiono również prognozy i różnice w ich wartościach dla dwóch skrajnych scenariuszy wielkości populacji docelowej (warianty opisane jako minimalny i maksymalny).

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

## **2.5. CHARAKTERYSTYKA I LICZEBNOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI**

### **2.5.1. CHARAKTERYSTYKA ANALIZOWANEJ POPULACJI**

Zarejestrowane wskazanie do stosowania produktu leczniczego FABHALTA® obejmuje stosowanie w monoterapii u dorosłych pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią (PNH), u których występuje niedokrwistość hemolityczna [57].

Wnioskowane wskazanie pokrywa się w pełni z zarejestrowanym wskazaniem, przy czym w programie lekowym zaproponowano szczegółowe kryteria włączenia do leczenia wnioskowaną technologią, zgodnie z aktualnymi zapisami programu B.96. [47].

Wyodrębniono dwie grupy pacjentów różniące się źródłem dowodów na skuteczność wnioskowanej technologii oraz aktualnie dostępnymi schematami leczenia [37]:

- grupę pacjentów kwalifikujących się do I linii leczenia z wykorzystaniem leków dostępnych w programie B.96. (pacjenci rozpoczynający I linię leczenia);
- grupę pacjentów, u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna w trakcie leczenia inhibitorem C5 (pacjenci z anemią w trakcie leczenia inhibitorami C5).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem dostępnych danych klinicznych z badań APPLY-PNH i APPOINT-PNH.



Uwzględniono również wnioski i założenia pośredniego porównania iptakopanu z pegcetakoplanem opartego na porównaniu wyników badań APPLY-PNH i PEGASUS oraz porównania pośredniego iptakopanu z inhibitorem C5 w trakcie leczenia I linii opartego na porównaniu wyników badań APPOINT-PNH i badania APPEX (NCT05842486, badania obejmującego obserwacją pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania APPOINT-PNH, ale poddawanych leczeniu z wykorzystaniem inhibitora C5 w warunkach praktyki klinicznej Francji lub Wielkiej Brytanii) [41].

W opracowaniu uwzględniono charakterystyki i wyniki zdrowotne pacjentów zgodne z założeniami i wynikami modelu ekonomicznego Wnioskodawcy. Uwzględniono przede wszystkim dane dotyczące uczestników badań APPLY-PNH i APPOINT-PNH.

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

Charakterystyki pacjentów wpływające na wyniki analizy przedstawiono poniżej (szczegóły w analizie ekonomicznej [96]).

**Tabela 3. Charakterystyki wejściowe pacjentów z analizowanej populacji.**

|   | Pacjenci rozpoczynający I linię leczenia | Pacjenci z anemią w trakcie leczenia inhibitorem C5 |
|---|--|---|
| <b>Wiek (SD), lata</b>                    | 42,1 (15,8)                              | 51,0 (16,8)   |
| <b>% mężczyzn</b>                         |  |   |
| <b>Średnia masa ciała (SD)</b>            |  |   |
| <b>Masa ciała: ≥ 40 kg do &lt; 60 kg</b>  |  |   |
| <b>Masa ciała: ≥ 60 kg do &lt; 100 kg</b> |  |   |
| <b>Masa ciała: ≥ 100 kg</b>               |  |   |
| <b>Wyjściowy stan</b>                     |  |   |

W pierwszej kolejności oceniono rozpowszechnienie stanu klinicznego wskazanego we wniosku każdego roku (liczbę pacjentów mogących rozpocząć leczenie z wykorzystaniem wnioskowanej technologii każdego roku) i następnie określono wydatki z budżetu płatnika publicznego przy uwzględnieniu danych wejściowych i wyników modeli Analizy ekonomicznej [96].

Wykorzystano wyniki modeli Analizy ekonomicznej [96] pod postacią zużycia zasobów lub kosztu przypadającego na pacjenta, rozpoczynającego leczenie z wykorzystaniem porównywanych interwencji.

## 2.5.2. LICZEBNOŚĆ POPULACJI

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

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

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

- liczby pacjentów włączanych do programu B.96. (rozpoczynających leczenie ekulizumabem) w latach 2018 – 2021 [53];
- liczby pacjentów leczonych ekulizumabem w latach 2018 – 2021 (pacjenci rozpoczynający leczenie w danym roku i kontynuujący leczenie rozpoczęte w latach poprzednich) [53];
- liczby pacjentów leczonych poszczególnymi lekami w programie B.96. w 2023 roku [72];
- liczby pacjentów z niedokrwistością (pierwszorazowi lub łącznie) wśród pacjentów leczonych w programie B.96. w latach 2018 – 2022 [53] pozwalającej określić średnie prawdopodobieństwo wystąpienia niedokrwistości rok do roku oraz prawdopodobieństwo wykluczenia z grona chorych z niedokrwistością w kolejnych latach;
- [REDACTED];
- [REDACTED];
- [REDACTED]);
- określonej na podstawie dostępnych danych NFZ [52], [53], [72] liczby nowych pacjentów włączanych co roku do programu lekowego B.96. (pacjenci rozpoczynający leczenie I linii);
- średniego ryzyka dyskontynuacji z programu B.96. (5,3% rok do roku; od 4,4% do 6,7% w skrajnych scenariuszach), określonego na podstawie danych NFZ z lat 2019-2021 [53];
- prawdopodobieństwa zmiany leczenia z ekulizumabu na rawulizumab (wśród pacjentów kontynuujących leczenie ekulizumabem) określonego na podstawie założeń i wyników zaakceptowanych przez AOTMiT analiz dla rawulizumabu [52];
- odsetka wykorzystania rawulizumabu wśród pacjentów rozpoczynających leczenie w programie B.96. na podstawie założeń i wyników zaakceptowanych przez AOTMiT analiz dla rawulizumabu [52];
- stopnia wykorzystania pegcetakoplanu wśród pacjentów z analizowanej populacji na podstawie założeń i wyników zaakceptowanych przez AOTMiT analiz dla pegcetakoplanu [53] (75%, od 50%

do 100% w 2024 roku oraz 100%, od 75% do 100% wśród nowo zdiagnozowanych pacjentów w kolejnych latach);

- [REDACTED]

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

W pierwszej kolejności ustalono liczbę pacjentów spełniających kryteria włączenia do leczenia z wykorzystaniem wnioskowanej technologii każdego roku.

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

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

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

W ramach niniejszej analizy uwzględniono pacjentów w stanie klinicznym zgodnym z wnioskowanym wskazaniem oraz zarejestrowanym wskazaniem do stosowania leku FABHALTA® [57].

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

Przy ocenie liczebności populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których wystąpiła niedokrwistość (populacja docelowa) w pierwszej kolejności przeprowadzono ocenę liczby wszystkich pacjentów z PNH leczonych w programie B.96. (tj. pacjentów z anemią, u których możliwe jest zastosowanie iptakopanu oraz pacjentów skutecznie kontynuujących leczenie aktualnie dostępnymi w Polsce schematami leczenia).

Jak wspomniano wcześniej wyodrębniono dwie grupy pacjentów różniące się źródłem dowodów na skuteczność wnioskowanej technologii oraz aktualnie dostępnymi schematami leczenia [37]:

- grupę pacjentów kwalifikujących się do I linii leczenia z wykorzystaniem leków dostępnych w programie B.96. (pacjenci rozpoczynający I linię leczenia);
- grupę pacjentów, u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna w trakcie leczenia inhibitorem C5 (pacjenci z anemią w trakcie leczenia inhibitorami C5).

Przy ocenie liczebności populacji pacjentów dla wnioskowanej technologii, tj. liczebności populacji pacjentów, u których realnie można rozpocząć stosowanie iptakopanu co roku przyjęto konserwatywne założenie, że każdy pacjent rozpoczynający leczenie I linii w programie będzie miał objawy anemii.

W analizie umożliwiono zastosowanie iptakopanu wśród pacjentów rozpoczynających lub zmieniających leczenie w danym roku (tj. pacjentów rozpoczynających leczenie I linii w programie B.96. w danym roku oraz pacjentów z anemią w przebiegu leczenia inhibitorem C5). Pominięto tym samym pacjentów skutecznie kontynuujących leczenie aktualnie dostępnymi lekami w programie B.96. (tj. pacjentów, u których nie ma klinicznych podstaw do zmiany stosowanego leku, niezależnie od tego czy zmiana ta następuje).

Punktem wyjścia obliczeń były dane NFZ obrazujące roczną liczebność pacjentów leczonych w programie B.96. w latach 2018 – 2023 [48], [52], [53], [72].

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

**Tabela 4. Dostępne dane NFZ za pełne lata realizacji programu B.96. [48], [52], [53], [72].**

| Rok  | Liczebność całkowita |              |                |             | Pierwszorazowi na leczeniu |              |                |
|------|----------------------|--------------|----------------|-------------|----------------------------|--------------|----------------|
|      | Ekulizumab           | Rawu lizumab | Peg cetakoplan | Łącznie     | Ekulizumab                 | Rawu lizumab | Peg cetakoplan |
| 2018 | 21                   |              |                | 21          | 21                         |              |                |
| 2019 | 45                   |              |                | 45          | 25                         |              |                |
| 2020 | 60                   |              |                | 60          | 17                         |              |                |
| 2021 | 59                   |              |                | 59          | 3                          |              |                |
| 2022 | 64                   |              |                | 64          | Brak danych                |              |                |
| 2023 | 75                   | 9            | 6              | Brak danych | brak danych                | 9            | 6              |

Na podstawie danych NFZ z lat 2018 – 2021 [53] (liczebność całkowita populacji oraz liczba pacjentów pierwszorazowych) ustalono, że ryzyko dyskontynuacji rok-do-roku leczenia w programie B.96. wynosi średnio 5,3% (od 4,4% do 6,7%; szczegóły w arkuszach „BIA\_data” i „BIA\_population” modelu).

Ww. wartość przypisano wszystkim pacjentom i każdej opcji leczenia począwszy od 2022 roku.

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

- [REDACTED];
- [REDACTED]

Przyjęto, że [REDACTED] pacjentów wśród tych włączanych do programu obejmującego leczenie rawulizumabem stanowili pacjenci stosujący ten lek w ramach innych narzędzi finansowania.

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

W przypadku pegcetakoplanu założono, że [REDACTED] leczonych tym lekiem w 2023 roku stanowili pacjenci stosujący ten lek w ramach innych narzędzi finansowania.

Dysponując ww. informacjami określono całkowitą liczebność populacji pacjentów stosujących poszczególne opcje terapeutyczne (tj. monoterapia ekulizumabem, monoterapia rawulizumabem,

pegcetakoplan z lub bez okresu leczenia inhibitorem C5 w danym roku) w programie w latach 2018 – 2023.

Przeprowadzone obliczenia dotyczące liczby pacjentów pierwszorazowych w programie przedstawiono poniżej.

**Tabela 5. Liczba pacjentów pierwszorazowych w programie B.96. i rozpoczynających leczenie inhibitorem C5 w latach 2018 – 2023 (pominięto pacjentów kontynuujących leczenie rozpoczęte w ramach innych narzędzi finansowania). Wartości zaokrąglone do liczb całkowitych.**

|             | ekulizumab      | rawulizumab | łącznie           | Źródło                                    |
|-------------|-----------------|-------------|-------------------|---|
| <b>2018</b> | 21              |             | 21                | [52], [53]                                |
| <b>2019</b> | 25              |             | 25                | [52], [53]                                |
| <b>2020</b> | 17              |             | 17                | [52], [53]                                |
| <b>2021</b> | 3               |             | 3                 | [52], [53]                                |
| <b>2022</b> | 8 (od 8 do 9)*  | 0           | 8 (od 8 do 9)*    | Obliczenia na podstawie dostępnych danych |
| <b>2023</b> | 9 (od 9 do 10)* | 5           | 14 (od 13 do 15)* |   |

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

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

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

Z uwagi na wzrost częstości diagnostyki PNH w Polsce oraz rozszerzenie grona leków w programie B.96. przyjęto, że w kolejnych latach liczba pacjentów będzie rosła – uwzględniono liniową ekstrapolację liczby nowych pacjentów włączanych do programu (I linia leczenia) z wartością minimalną z lat 2022 – 2023 w wariancie minimalnym oraz podwojoną wartością prognozy w wariancie maksymalnym.

**Tabela 6. Liczba pacjentów włączanych do I linii leczenia w programie B.96.**

| rok          | Wariant prawdopodobny | Wariant minimalny* | Wariant maksymalny* |
|--------------|-----------------------|--------------------|---------------------|
| <b>2024</b>  |                       |                    |                     |
| <b>2025</b>  |                       |                    |                     |
| <b>2026+</b> |                       |                    |                     |

\* na wartość wpływają wartości innych parametrów zmienianych w ramach wariantów skrajnych.

Na podstawie założeń analizy dla rawulizumabu [52] uwzględniono, że w 2024 roku 80% (od 65% do 90% w wariantach skrajnych) pacjentów rozpoczynających leczenie inhibitorem C5 (I linia leczenia) w programie będzie stosować rawulizumab. W kolejnych latach odsetek ten ustalono na poziomie 90% (od 80% do 100%) [52].

Dodatkowo przyjęto, że część pacjentów kontynuujących leczenie ekulizumabem przekwalifikuje się na stosowanie rawulizumabu. W analizie [52] przyjęto, że w pierwszym roku refundacji odsetek wykorzystania rawulizumabu wśród tych pacjentów będzie wynosił 80% (od 70% do 90% w wariantach skrajnych) a w 2. roku osiągnie 90% (od 80% do 100%).

Prawdopodobieństwo konwersji ekulizumabu na rawulizumab przyjęto w 2024 roku w ramach niniejszej analizy jak dla roku pierwszego refundacji przyjętego w ramach analizy dla rawulizumabu [52] (80%, od 70% do 90%).

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

Prognozowanie powyższe nie uwzględniało wykorzystania pegcetakoplanu w programie.

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

W ramach obliczeń uwzględniono wskazywany przez AOTMiT [53] aspekt, iż docelowy odsetek pacjentów z anemią wśród pacjentów leczonych w programie B.96. będzie niższy od uwzględnionego w analizie dla pegcetakoplanu odsetka wystąpienia niedokrwistości u pacjenta w zakresie 30% do 33%

(prawdopodobnie udział takich pacjentów będzie mieścił się w zakresie od dziecięciu do dwudziestu kilku procent [40]).

Do oceny liczby pacjentów kwalifikujących się do rozpoczęcia leczenia pegcetakoplanem uwzględniono dane NFZ [53] z lat 2018 – 2022 wskazujące na liczbę pacjentów, u których w danym roku niedokrwistość występuje po raz pierwszy w trakcie leczenia inhibitorem C5 oraz liczbę całkowitą takich pacjentów w roku niezależnie od momentu wystąpienia niedokrwistości (tabela poniżej).

**Tabela 7. Liczba pacjentów z niedokrwistością wg danych NFZ**

|                    | Leczeni ekulizumabem | Wszyscy z niedokrwistością | Niedokrwistość pierwszy raz w danym roku (brak rok wcześniej) | Niedokrwistość, rozpoznana w poprzednich latach |
|--------------------|----------------------|----------------------------|---|---|
| <b>2018</b>        | 21                   | 1                          | 1   | 0   |
| <b>2019</b>        | 45                   | 8                          | 7   | 1   |
| <b>2020</b>        | 60                   | 7                          | 2   | 5   |
| <b>2021</b>        | 59                   | 9                          | 5   | 4   |
| <b>I poł. 2022</b> | 58                   | 4                          | 1   | 3   |

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

Ponieważ zarówno stosowanie pegcetakoplanu jak i iptakopanu wymaga obecności niedokrwistości w momencie rozpoczęcia leczenia, w analizie przyjęto możliwość stosowania tych leków wyłącznie wśród pacjentów, u których w danym roku występuje niedokrwistość w trakcie leczenia inhibitorem C5.

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



**Tabela 8. Prawdopodobieństwo wystąpienia i „utruty” rozpoznania niedokrwistości wśród pacjentów leczonych w programie, rok-do-roku.**

|                            | Rozpoznanie  | Brak rozpoznania po rozpoznaniu |
|----------------------------|--------------|---------------------------------|
| <b>2018</b>                | referencyjny | referencyjny                    |
| <b>2019</b>                |              |                                 |
| <b>2020</b>                |              |                                 |
| <b>2021</b>                |              |                                 |
| <b>I połowa 2022</b>       |              |                                 |
| <b>Średnia 2020 - 2021</b> |              |                                 |

\* skonwertowano na roczne prawdopodobieństwo

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

Na podstawie tych danych prognozowano liczbę pacjentów z niedokrwistością w kolejnych latach analizy, w gronie powiększającej się populacji pacjentów leczonych inhibitorami C5 w programie B.96.

W scenariuszu istniejącym uwzględniono zastosowanie pegcetakoplanu u większości tych pacjentów, zgodnie z założeniami przyjętymi w zaakceptowanych przez AOTMiT analizach dla pegcetakoplanu [53]. Przyjęto, że w 2024 roku zastosowanie pegcetakoplanu dotyczyć będzie [REDACTED] wszystkich pacjentów z niedokrwistością (kohorta chorobowościowa), a w późniejszych latach jego wykorzystanie będzie na poziomie [REDACTED] wśród wszystkich pacjentów z nowo zdiagnozowaną niedokrwistością w trakcie leczenia inhibitorem C5 (szczegóły obliczeń w arkuszach „BIA\_data” i „BIA\_population” modelu).

Ustalono, że w horyzoncie czasowym analizy wpływ na budżet liczba pacjentów w programie B.96. wynosić będzie:

- [REDACTED];
- [REDACTED]

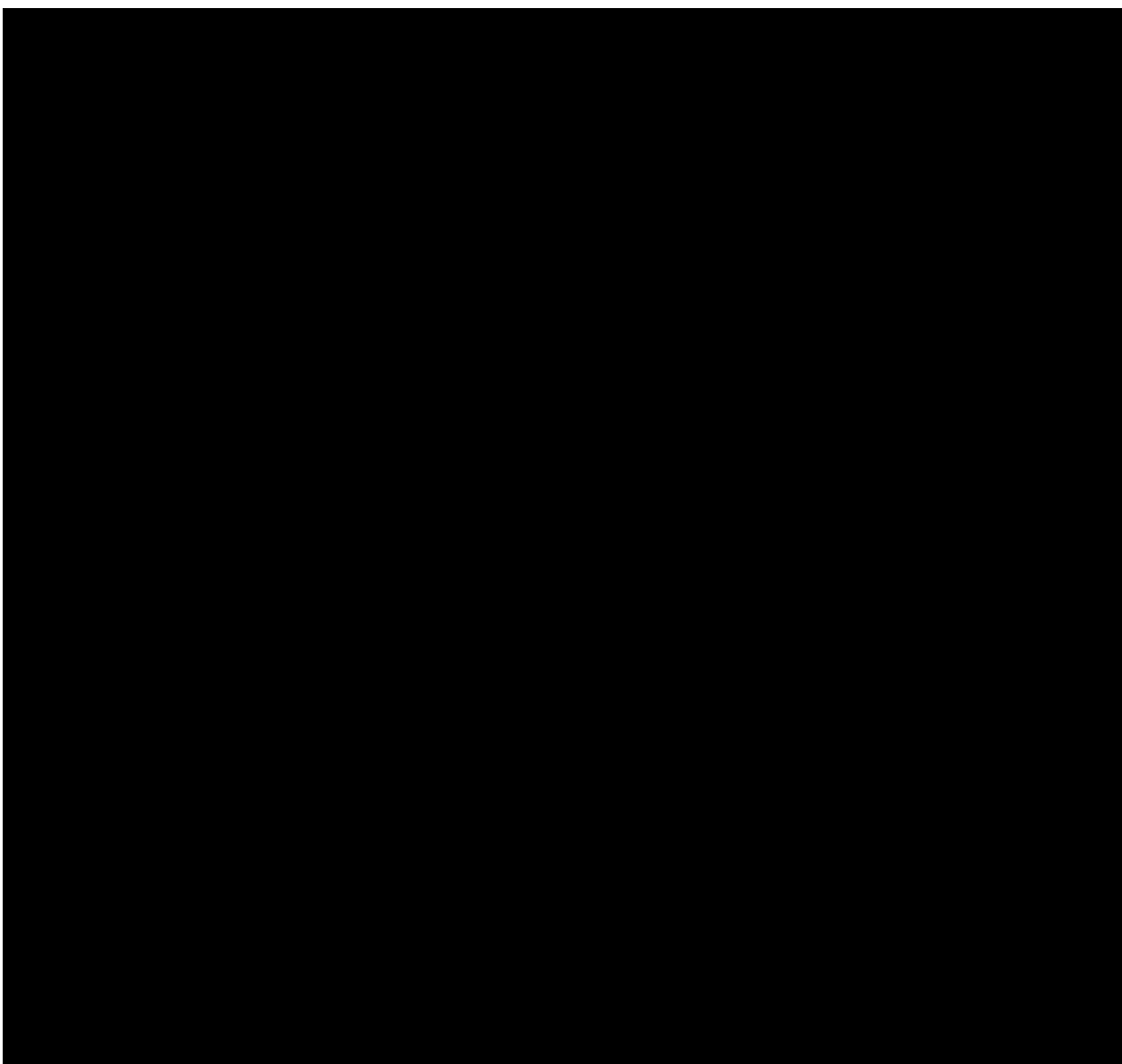
W analizie umożliwiono zastosowanie iptakoplanu wśród pacjentów rozpoczynających lub zmieniających leczenie w danym roku (tj. pacjentów rozpoczynających leczenie I linii w programie B.96. w danym roku oraz pacjentów z anemią w przebiegu leczenia inhibitorem C5).

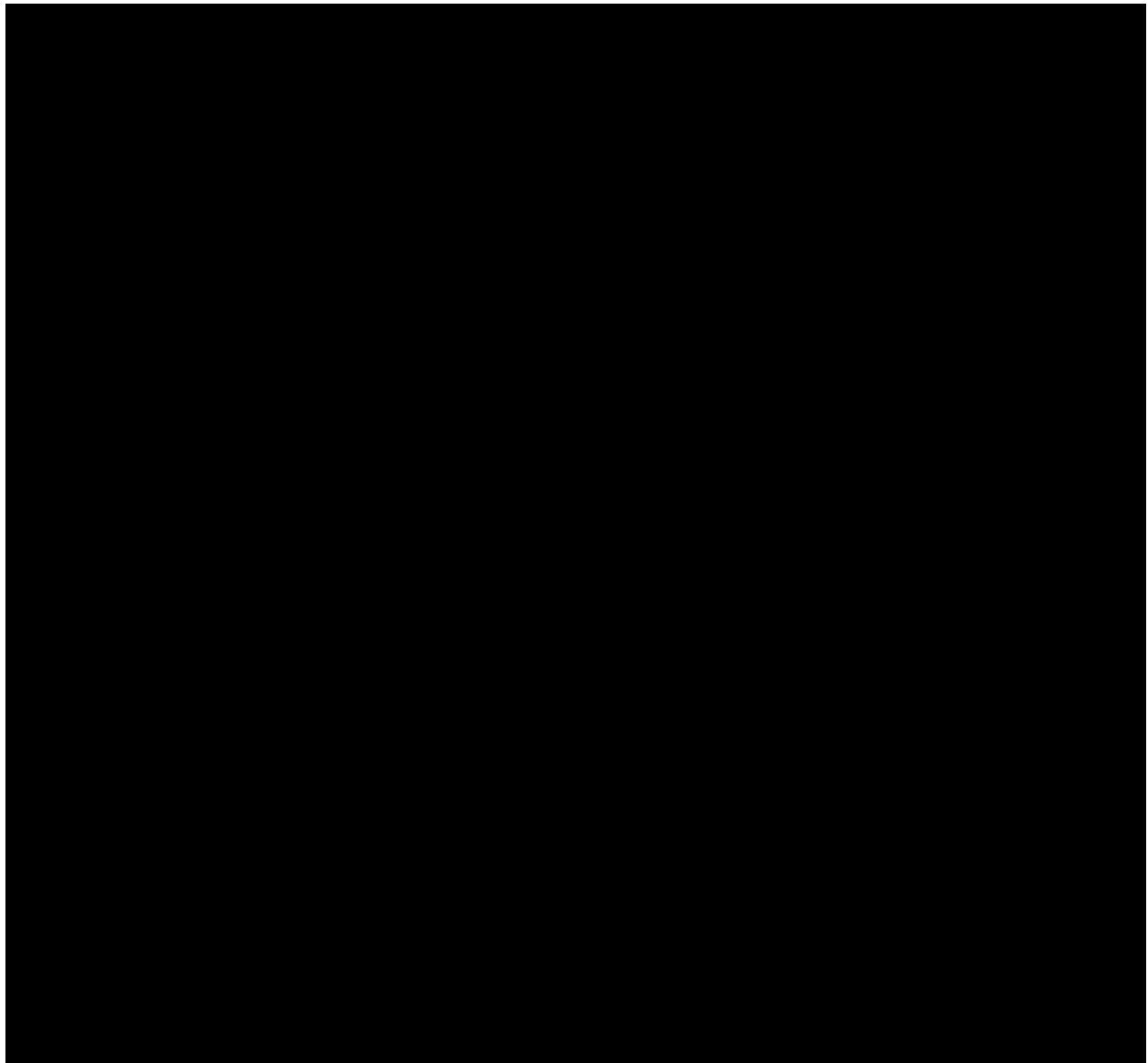
---

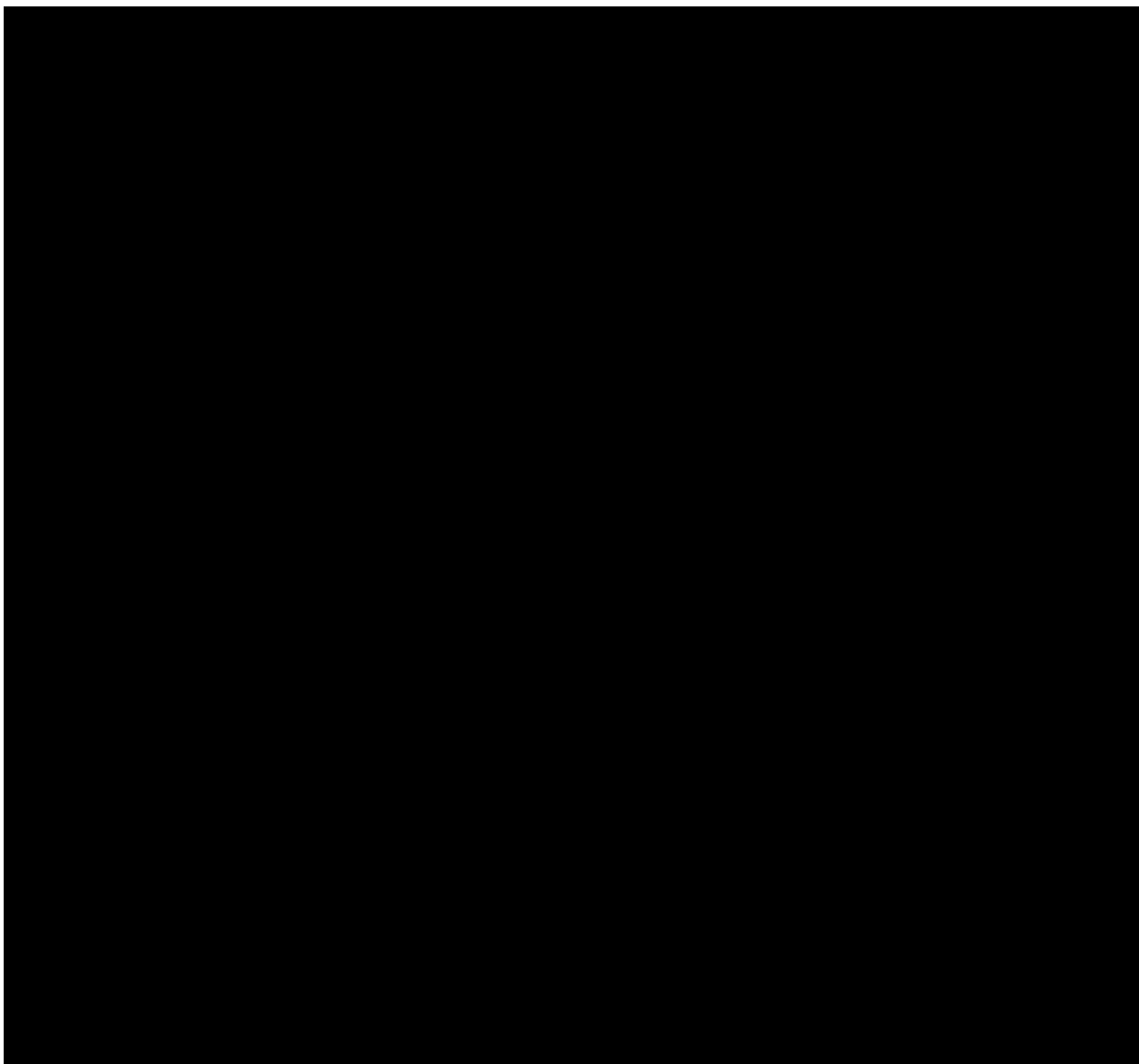
Pominięto tym samym pacjentów skutecznie kontynuujących leczenie aktualnie dostępnymi lekami z programu B.96. Liczebność tej populacji chorych została określona na poziomie:

- [REDACTED]
- [REDACTED].

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







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

Wnioskowane wskazanie zgodne jest z zarejestrowanym wskazaniem. Tym samym liczba pacjentów u których możliwe byłoby rozpoczęcie leczenia iptakopanem wynosi (scenariusz istniejący):

- [REDACTED]
- [REDACTED]

W ramach liczebności ww. populacji pominięto pacjentów kontynuujących skuteczne leczenie w programie (przyjęto brak możliwości bezpośredniego przejścia na leczenie iptakopanem z leczenia

pegcetakoplanem, ekulizumabem i rawulizumabem przy braku anemii w trakcie tego leczenia; wykorzystanie iptakopanu w miejsce pegcetakoplanu przyjęto wyłącznie w momencie rozpoczęcia leczenia pegcetakoplanem w scenariuszu istniejącym – w tym momencie pacjent w nowym scenariuszu może zastosować po raz pierwszy pegcetakoplan lub iptakopan w przypadku zmiany schematu leczenia wynikającej z objęcia refundacją iptakopanu).

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

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

Mając na uwadze brak informacji na temat liczby pacjentów, którzy mogliby na własny koszt nabywać wnioskowaną technologię oraz fakt, iż przy dostępie do refundowanych leków w programie B.96. stosowanie wnioskowanej technologii nie będzie powszechne, w analizie przyjęto, że przy braku realizacji proponowanego programu lekowego dla iptakopanu żaden pacjent z analizowanej populacji nie będzie stosował wnioskowanej technologii w horyzoncie czasowym BIA.

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

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

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

Przejęcia pacjentów rozpoczynających leczenie ekulizumabem (I linia leczenia), rawulizumabem (I linia leczenia) lub pegcetakoplanem (anemia w trakcie leczenia inhibitorem C5) przyjęto arbitralnie na podstawie:

- założeń analizy dla rawulizumabu [52] (80% w 1 i 90% w 2 roku; dane uwzględnione w wariancie maksymalnym)
- faktu, iż będzie to kolejny lek w danym wskazaniu (3. w I linii leczenia i 2. w leczeniu pacjentów z anemią w trakcie stosowania inhibitora C5), co poskutkować może zredukowanymi przejęciami nawet o połowę (dane uwzględnione w wariancie minimalnym).

W wariancie prawdopodobnym uwzględniono średnią z wartości uwzględnionych ww. wariantach skrajnych (tj., średnią z zakresu od 50% do 100% wartości wskaźnika przejęć z analizy [52]).

Uwzględniono rozpoczęcie leczenia iptakopanem w scenariuszu nowym wśród pacjentów, którzy rozpoczynaliby leczenie ekulizumabem (I linia leczenia), rawulizumabem (I linia leczenia) lub pegcetakoplanem (anemia w trakcie leczenia inhibitorem C5) w scenariuszu istniejącym na poziomie:

- [REDACTED];
- [REDACTED]

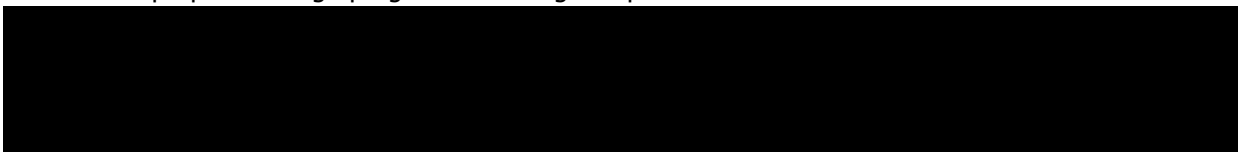
W przypadku pacjentów z niedokrwistością, którzy pomimo dostępności pegcetakoplanu nie będą z niego korzystać, tylko kontynuować leczenie inhibitorem C5, uwzględniono założenia analizy dla pegcetakoplanu [53] (pierwszy lek w danej grupie pacjentów), tj. zastosowanie u [REDACTED] pacjentów z nowo zdiagnozowaną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

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

[REDACTED]

Tym samym, na podstawie założeń analiz dla rawulizumabu [52], założeń analiz dla pegcetakoplanu [53] oraz przedstawionych powyżej własnych założeń Wnioskodawcy w zakresie prawdopodobieństwa

zastosowania iptakopanu w miejsce komparatorów ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii w ramach proponowanego programu lekowego rozpocznie:



Struktura ww. grupy pacjentów z podziałem na interwencje zastępowane przez wnioskowaną technologię została przedstawiona poniżej.

**Tabela 9. Liczebność populacji pacjentów rozpoczynających leczenie iptakopanem w kolejnych latach. W nawiasach podano wyniki skrajnych wariantów.**

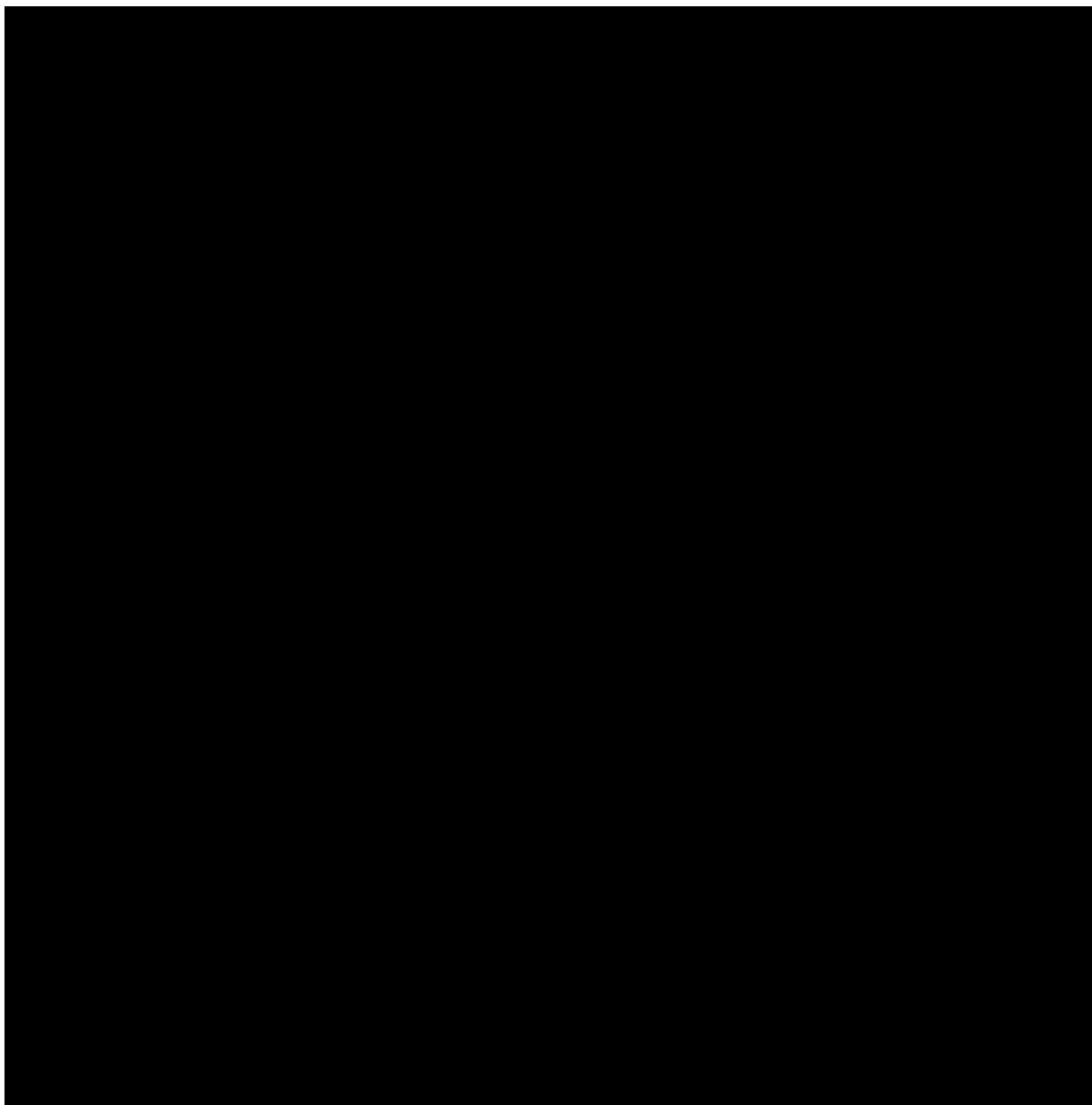
| Wskazanie   | Zastępowane leczenie                | Rok 1      | Rok 2      |
|---|-------------------------------------|------------|------------|
| Pacjenci rozpoczynający I linię leczenia            | Ekulizumab                          | [Redacted] | [Redacted] |
|   | Rawulizumab                         |            |            |
| Pacjenci z anemią w trakcie leczenia inhibitorem C5 | Pegcetakoplan                       |            |            |
|   | Kontynuacja leczenia inhibitorem C5 |            |            |

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

- [Redacted]
- [Redacted]

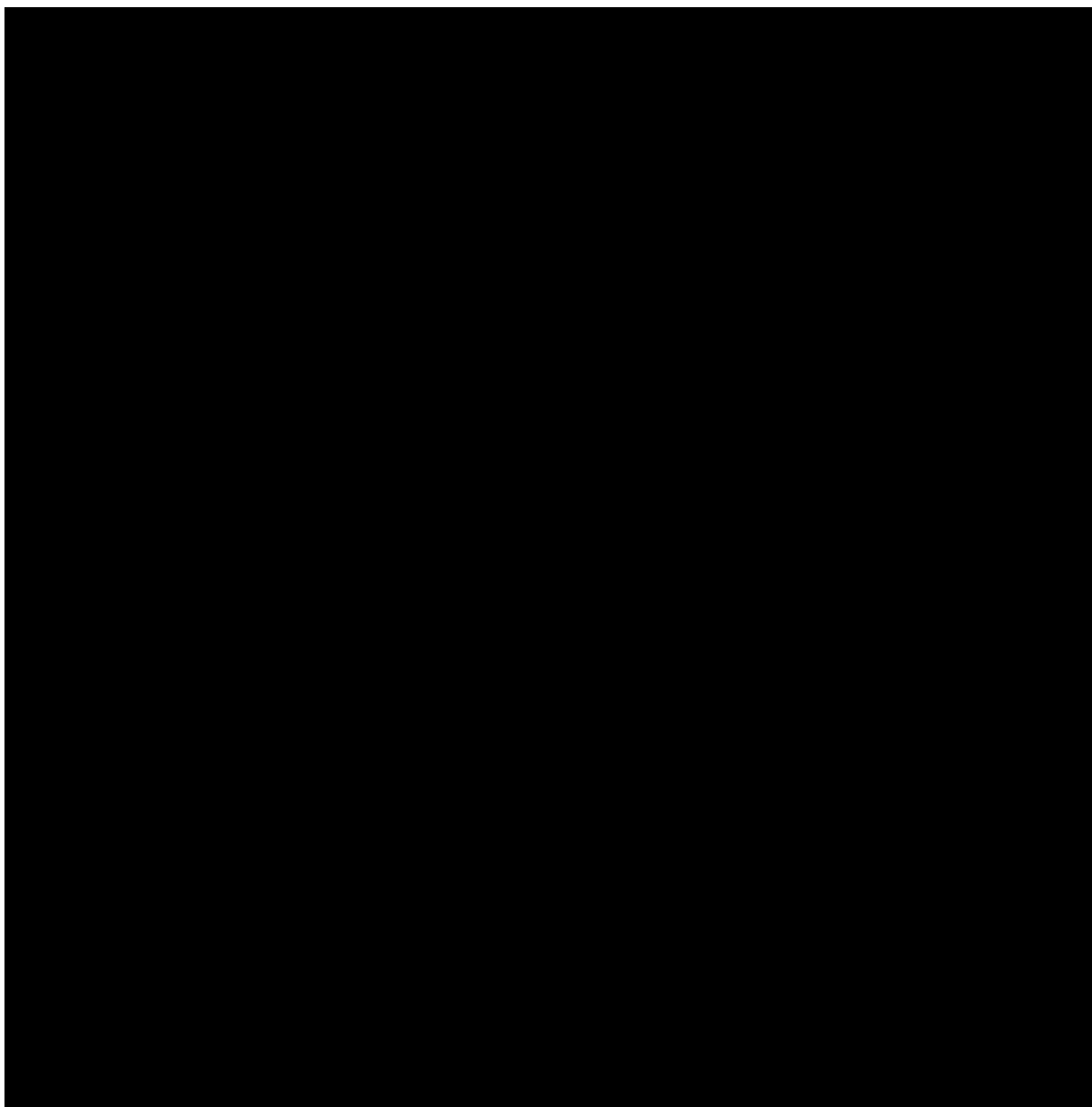
Stosunkowo szerokie zakresy niepewności liczebności populacji docelowej wynikały z uwzględnienia całego zakresu niepewności wszystkich parametrów niepewnych. Z tej przyczyny wyniki skrajnych wariantów cechują się bardzo niskim prawdopodobieństwem wystąpienia ( $\leq 2,5\%$  dla każdego parametru).

Liczebność wszystkich pacjentów w programie w nowym scenariuszu przedstawiono poniżej.









### **2.5.2.3. PODSUMOWANIE INFORMACJI NA TEMAT LICZEBNOŚCI POPULACJI**

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

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

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

## 2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE

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

## 2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

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

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

Dane kosztowe zebrano we wrześniu 2024 roku i są one aktualne na dzień złożenia przez Wnioskodawcę wniosku refundacyjnego.

W opracowaniu uwzględniono analogiczne założenia i dane wejściowe dla kosztów, jak w przypadku Analizy ekonomicznej [96]. Informacje na temat sugerowanego sposobu finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych przedstawiono w rozdziale 2.1. niniejszego opracowania.

Na podstawie wyników modeli analizy ekonomicznej [96] określono średnie koszty i zużycie zasobów w zależności od czasu jaki upłynął od rozpoczęcia stosowania porównywanych opcji (tabela poniżej).

---

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

Poniżej przedstawiono informacje dotyczące osobno analizowanych wskazań do stosowania wnioskowanej technologii: pacjentów rozpoczynających leczenie I linii („I linia”) oraz pacjentów z anemią w trakcie stosowania inhibitora C5 („z anemią”).

**Tabela 11. Koszty i zużycie zasobów medycznych na cykl 4-tygodniowy w trakcie pierwszego roku leczenia (13 cykli analizy ekonomicznej) od rozpoczęcia stosowania porównywanych opcji terapeutycznych w przeliczeniu na 1 standardowego pacjenta rozpoczynającego leczenie. Wyniki modelowania [96].**

| Lek | Cykl 28-dniowy od rozp. leczenia | % na leczeniu iptakopanem |          | Liczba opakowań / koszt leku |          | Koszt podawania, monitorowania i kwalifikacji |          | Koszt opieki standardowej, zdarzeń, BTH |          |
|-----|----------------------------------|---------------------------|----------|------------------------------|----------|---|----------|---|----------|
|     |                                  | I linia                   | Z anemią | I linia                      | Z anemią | I linia                                       | Z anemią | I linia                                 | Z anemią |
|     |                                  |                           |          |                              |          |   |          |   |          |



| Lek | Cykl 28-dniowy od rozp. leczenia | % na leczeniu iptakopanem |          | Liczba opakowań / koszt leku |          | Koszt podawania, monitorowania i kwalifikacji |          | Koszt opieki standardowej, zdarzeń, BTH |          |
|-----|----------------------------------|---------------------------|----------|------------------------------|----------|---|----------|---|----------|
|     |                                  | I linia                   | Z anemią | I linia                      | Z anemią | I linia                                       | Z anemią | I linia                                 | Z anemią |
|     |                                  |                           |          |                              |          |   |          |   |          |

2.7. Koszty uwzględnione w opracowaniu



| Lek | Cykl 28-dniowy od rozp. leczenia | % na leczeniu iptakopanem |          | Liczba opakowań / koszt leku |          | Koszt podawania, monitorowania i kwalifikacji |          | Koszt opieki standardowej, zdarzeń, BTH |          |
|-----|----------------------------------|---------------------------|----------|------------------------------|----------|---|----------|---|----------|
|     |                                  | I linia                   | Z anemią | I linia                      | Z anemią | I linia                                       | Z anemią | I linia                                 | Z anemią |
|     | 9                                |                           |          |                              |          |   |          |   |          |
|     | 10                               |                           |          |                              |          |   |          |   |          |
|     | 11                               |                           |          |                              |          |   |          |   |          |
|     | 12                               |                           |          |                              |          |   |          |   |          |
|     | 13                               |                           |          |                              |          |   |          |   |          |

Bezpośrednie kosztowe dane wejściowe modelu analizy ekonomicznej wykorzystane do kalkulacji ww. parametrów przedstawiono w tabeli poniżej (szczegóły w [96]).

**Tabela 12. Wartości parametrów kosztowych uwzględnionych w Analizie ekonomicznej [96].**

| Parametr(u) / założenie   | Wartość parametru(ów)   | Źródło                                   |                  |                   |   |            |            |  |            |            |   |            |            |  |
|---|---|--|------------------|-------------------|---|------------|------------|--|------------|------------|---|------------|------------|--|
| <b>Ceny wnioskowanej technologii</b>  | [REDACTED]  | Wnioskodawca                             |                  |                   |   |            |            |  |            |            |   |            |            |  |
| <b>Sposób finansowania</b>  | Osobna grupa limitowa, bezpłatne, limit na poziomie ceny hurtowej brutto każdej prezentacji   | Ustawa o refundacji                      |                  |                   |   |            |            |  |            |            |   |            |            |  |
| <b>Dawkowanie leków</b>   | <p>Iptakopan: 200 mg dwa razy na dobę, 99% przyjętych dawek</p> <p>Ekulizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>600 mg co tydzień w trakcie pierwszych 4 tygodni z dawką 900 mg w 5. tygodniu (tylko I linia) oraz: <ul style="list-style-type: none"> <li>900 mg co 14 dni u 69,6% pacjentów;</li> </ul> </li> <li>1200 mg co 14 dni u 26,1% pacjentów (po 12 tygodniach I linii lub od początku wśród pacjentów z anemią);</li> <li>1500 mg co 14 dni u 4,3% pacjentów (po 12 tygodniach I linii lub od początku wśród pacjentów z anemią)</li> <li>900 mg co 11 dni u 0% pacjentów (po 12 tygodniach I linii lub od początku wśród pacjentów z anemią).</li> </ul> <p>Rawulizumab:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>≥40 kg do &lt;60 kg</th> <th>≥60 kg do &lt;100 kg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Dawka początkowa co 14 dni (tylko I linia)</b></td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td><b>Dawka podtrzymująca, standardowa (co 8 tygodni)</b></td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td><b>Dawka podtrzymująca, zintensyfikowana (co 6 tygodni) u 30,4% po 12 tygodniach I linii lub od początku wśród pacjentów z anemią</b></td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Pegcetakoplan: 1080 mg dwa razy w tygodniu u wszystkich pacjentów oraz etap stosowania inhibitora C5 przez pierwszy miesiąc (tylko I linia)</p> |  | ≥40 kg do <60 kg | ≥60 kg do <100 kg | <b>Dawka początkowa co 14 dni (tylko I linia)</b> | [REDACTED] | [REDACTED] | <b>Dawka podtrzymująca, standardowa (co 8 tygodni)</b> | [REDACTED] | [REDACTED] | <b>Dawka podtrzymująca, zintensyfikowana (co 6 tygodni) u 30,4% po 12 tygodniach I linii lub od początku wśród pacjentów z anemią</b> | [REDACTED] | [REDACTED] | Założenie, [43], APPLY-PNH i APPOINT-PNH, [56], [57] |
|   | ≥40 kg do <60 kg  | ≥60 kg do <100 kg                        |                  |                   |   |            |            |  |            |            |   |            |            |  |
| <b>Dawka początkowa co 14 dni (tylko I linia)</b>   | [REDACTED]  | [REDACTED]                               |                  |                   |   |            |            |  |            |            |   |            |            |  |
| <b>Dawka podtrzymująca, standardowa (co 8 tygodni)</b>  | [REDACTED]  | [REDACTED]                               |                  |                   |   |            |            |  |            |            |   |            |            |  |
| <b>Dawka podtrzymująca, zintensyfikowana (co 6 tygodni) u 30,4% po 12 tygodniach I linii lub od początku wśród pacjentów z anemią</b> | [REDACTED]  | [REDACTED]                               |                  |                   |   |            |            |  |            |            |   |            |            |  |
| <b>Dyskontynuacja leczenia</b>  | Iptakopan, pegcetakoplan, kontynuacja leczenia rawulizumabem (anemia): 1,79% rocznie z przejściem do leczenia ekulizumabem<br>Rawulizumab (I linia), ekulizumab (I linia): 30% stanów z anemią lub koniecznością przetoczeń po 24 tygodniach przechodzi do leczenia pegcetakoplanem   | Założenie, [43], APPLY-PNH i APPOINT-PNH |                  |                   |   |            |            |  |            |            |   |            |            |  |
| <b>Charakterystyki populacji docelowej</b>  |   | Badania APPLY-                           |                  |                   |   |            |            |  |            |            |   |            |            |  |



| Parametr(u) / założenie               | Wartość parametru(ów)   |  | Źródło  |  |
|---------------------------------------|---|--|---|--|
|                                       |   | Pacjenci rozpoczynający I linię leczenia | Pacjenci z anemią w trakcie leczenia inhibitorem C5               | PNH i APPOI NT-PN, założenia, AWA [53] |
|                                       | Wiek (SD), lata   | 42,1 (15,8)                              | 51,0 (16,8)   |  |
|                                       | % mężczyzn  |  |   |  |
|                                       | Średnia masa ciała (SD)   |  |   |  |
|                                       | Masa ciała: ≥ 40 kg do < 60 kg  |  |   |  |
|                                       | Masa ciała: ≥ 60 kg do < 100 kg   |  |   |  |
|                                       | Masa ciała: ≥ 100 kg  |  |   |  |
|                                       | Wyjściowy stan  |  |   |  |
| <b>Perspektywa ekonomiczna</b>        | Płatnika publicznego = wspólna (brak istotnych kategorii kosztu istotnego z perspektywy pacjenta) |  | Wytyczne HTA [1], minimalne wymagania [3], AWA [53]               |  |
| <b>Macierz przejść między stanami</b> |   |  | Badania APPLY-PNH, APPAX i APPOI NT-PNH, [69], założenia, AK [41] |  |

| Parametr(u) / założenie   | Wartość parametru(ów)   | Źródło                |                  |  |  |                  |    |     |                   |     |     |                    |    |     |                      |             |     |  |
|---|---|-----------------------|------------------|--|--|------------------|----|-----|-------------------|-----|-----|--------------------|----|-----|----------------------|-------------|-----|--|
|   |   |                       |                  |  |  |                  |    |     |                   |     |     |                    |    |     |                      |             |     |  |
| <p><b>Ryzyko przełomu hemolitycznego (BTH)</b></p>  | W trakcie 48 tygodni:   | [43]                  |                  |  |  |                  |    |     |                   |     |     |                    |    |     |                      |             |     |  |
|   | <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;"></th> <th style="width: 35%;">I linia leczenia</th> <th style="width: 35%;">Anemia w trakcie leczenia inhibitorem C5</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Iptakopan</b></td> <td style="text-align: center;">5%</td> <td style="text-align: center;">11%</td> </tr> <tr> <td><b>Ekulizumab</b></td> <td style="text-align: center;">21%</td> <td style="text-align: center;">67%</td> </tr> <tr> <td><b>Rawulizumab</b></td> <td style="text-align: center;">8%</td> <td style="text-align: center;">67%</td> </tr> <tr> <td><b>Pegcetakoplan</b></td> <td style="text-align: center;">Nie dotyczy</td> <td style="text-align: center;">13%</td> </tr> </tbody> </table> |                       |                  | I linia leczenia                         | Anemia w trakcie leczenia inhibitorem C5 | <b>Iptakopan</b> | 5% | 11% | <b>Ekulizumab</b> | 21% | 67% | <b>Rawulizumab</b> | 8% | 67% | <b>Pegcetakoplan</b> | Nie dotyczy | 13% |  |
|   |   |                       | I linia leczenia | Anemia w trakcie leczenia inhibitorem C5 |  |                  |    |     |                   |     |     |                    |    |     |                      |             |     |  |
|   | <b>Iptakopan</b>  |                       | 5%               | 11%                                      |  |                  |    |     |                   |     |     |                    |    |     |                      |             |     |  |
|   | <b>Ekulizumab</b>   |                       | 21%              | 67%                                      |  |                  |    |     |                   |     |     |                    |    |     |                      |             |     |  |
| <b>Rawulizumab</b>  | 8%  | 67%                   |                  |  |  |                  |    |     |                   |     |     |                    |    |     |                      |             |     |  |
| <b>Pegcetakoplan</b>  | Nie dotyczy   | 13%                   |                  |  |  |                  |    |     |                   |     |     |                    |    |     |                      |             |     |  |
| <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tbody> <tr> <td style="width: 30%;"></td> <td style="width: 35%; text-align: center;">5%</td> <td style="width: 35%; text-align: center;">11%</td> </tr> </tbody> </table>          |   | 5%                    | 11%              |  |  |                  |    |     |                   |     |     |                    |    |     |                      |             |     |  |
|   | 5%  | 11%                   |                  |  |  |                  |    |     |                   |     |     |                    |    |     |                      |             |     |  |
| <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tbody> <tr> <td style="width: 30%;"></td> <td style="width: 35%; text-align: center;">21%</td> <td style="width: 35%; text-align: center;">67%</td> </tr> </tbody> </table>         |   | 21%                   | 67%              |  |  |                  |    |     |                   |     |     |                    |    |     |                      |             |     |  |
|   | 21%   | 67%                   |                  |  |  |                  |    |     |                   |     |     |                    |    |     |                      |             |     |  |
| <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tbody> <tr> <td style="width: 30%;"></td> <td style="width: 35%; text-align: center;">8%</td> <td style="width: 35%; text-align: center;">67%</td> </tr> </tbody> </table>          |   | 8%                    | 67%              |  |  |                  |    |     |                   |     |     |                    |    |     |                      |             |     |  |
|   | 8%  | 67%                   |                  |  |  |                  |    |     |                   |     |     |                    |    |     |                      |             |     |  |
| <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tbody> <tr> <td style="width: 30%;"></td> <td style="width: 35%; text-align: center;">Nie dotyczy</td> <td style="width: 35%; text-align: center;">13%</td> </tr> </tbody> </table> |   | Nie dotyczy           | 13%              |  |  |                  |    |     |                   |     |     |                    |    |     |                      |             |     |  |
|   | Nie dotyczy   | 13%                   |                  |  |  |                  |    |     |                   |     |     |                    |    |     |                      |             |     |  |
| <p><b>Ryzyko przeładowania żelazem</b></p>  | <p>14,5% pacjentów stosujących iptakopan, 22,9% pacjentów stosujących inhibitor C5<br/>                     Leczenie: terapia chelatująca (inhibitor C5) lub flebotomia (iptakopan lub pegcetakoplan)</p>   | APPLY-PNH, założenia, |                  |  |  |                  |    |     |                   |     |     |                    |    |     |                      |             |     |  |

| Parametr(u) / założenie                                 | Wartość parametru(ów)  | Źródło   |
|---|--|--|
|   |  | AWA [53]   |
| <b>Ryzyko zgonu</b>                                     | Na poziomie osób z populacji generalnej Polski   | GUS [46], AWA [53]                                     |
| <b>Koszt podawania/wy dawania leku w programie B.96</b> | Koszt kwalifikacji i wymaganych zabiegów przed rozpoczęciem nowe leczenia: 1 402,02 PLN<br>Lek dożylny: 720,59 PLN na podanie<br>Lek doustny / Lek podskórny: 183,87 PLN/cykl                                  | AWA [52], AWA [53], założenia, [60]                    |
| <b>Koszt monitorowania leczenia w programie</b>         | Iptakopan, Ekulizumab, pegcetakoplan, rawulizumab (1 rok): 6 941,10 PLN/rok<br>Rawulizumab (2+ rok): 2 823,70 PLN/rok  | Założenia, [61]  |
| <b>Efektywny koszt leków w programie B.96.</b>          | Rawulizumab: 48,53 PLN/mg<br>Ekulizumab: 43,85 PLN/mg<br>Pegcetakoplan: 18 379,76 PLN za 1080 mg z redukcją: 83,5% (2 pierwsze cykle) i 5,6% (kolejne cykle)   | [37], [49], [70], [71], [72]                           |
| <b>Koszt leczenia przeładowania żelazem</b>             | Terapia chelatująca: 3 348,68 PLN na cykl<br>Flebotomia: 365,20 PLN  | Założenia, [38], [39], badania APPLY-PNH, [63]         |
| <b>Koszt przetoczeń</b>                                 | 1 189,39 PLN/cykl  | Założenia, AWA [53], [67], [68]                        |
| <b>Koszt przełomowej hemolizy</b>                       | 4 854,84 PLN   | Założenia, AWA [53], [58], [62], [64]                  |
| <b>Koszt dodatkowej opieki medycznej</b>                | Konsultacje z lekarzem i badania krwi: 252,00 PLN na cykl w przypadku przetoczeń krwi oraz 18,90 PLN na cykl w przypadku braku przetoczeń krwi<br>Antybiotykoterapia: 2,09 PLN/d (1 mln j.m. dwa razy na dobę) | Model oryginalny [43], założenia, AWA [53], [37], [71] |

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

## 2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM

Zastosowana w niniejszej analizie metoda estymacji wyników w ujęciu populacyjnym uwzględnia obserwację liczby pacjentów włączanych do modelu w danym momencie horyzontu czasowego do końca danego roku lub wystąpienia zgonu. Pozwala określić sumaryczne zużycie danych zasobów lub sumaryczne koszty w ujęciu populacyjnym na podstawie wyników modelu Analizy ekonomicznej [96], wyrażonych jako koszt lub zużycie danego zasobu medycznego w danym cyklu w przeliczeniu na pacjenta rozpoczynającego leczenie.

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

Wśród pacjentów kontynuujących leczenie w kolejnych latach od jego rozpoczęcia uwzględniono sumaryczny koszt lub sumaryczne zużycia zasobu medycznego w trakcie pierwszych 13 cykli stosowania danego leku (tj. pacjentowi kontynuującego leczenie na początku danego roku przypisano prawdopodobieństwo dalszej jego kontynuacji na takim samym poziomie jak w przypadku pacjentów rozpoczynających leczenie).

W pierwszej kolejności oceniono liczbę pacjentów mogących rozpoczynać leczenie z wykorzystaniem porównywanych interwencji w każdym cyklu 4-tygodniowym należącym do horyzontu czasowego analizy, a następnie określono wydatki z budżetu płatnika publicznego przy uwzględnieniu wyników modelu Analizy ekonomicznej [96].

Wykorzystano wyniki modelu analizy ekonomicznej [96] pod postacią zużycia zasobów lub kosztu w danym cyklu (cyklu BIA) z pierwszego roku obserwacji w przeliczeniu na pacjenta rozpoczynającego leczenie z wykorzystaniem porównywanych interwencji (dane niezdyskontowane, uwzględniające zdarzenia wykluczające z leczenia – parametr dla każdego z 13 cykli 4-tygodniowych modelu analizy ekonomicznej [96] oznaczono jako  $Z_k = Z_1, Z_2, \dots, Z_{13}$ ).

Następnie dysponując informacjami na temat liczby pacjentów rozpoczynających leczenie wnioskowaną technologią każdego cyklu horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet – dwóch lat refundacji ( $P_i = P_1, P_2, \dots, P_{26}$ ) oraz średniego ryzyka dyskontynuacji leczenia rok do roku ( $r = 5,3\%$ , od  $4,4\%$  do  $6,7\%$ ; por. rozdział 2.5.2.1.) określono sumaryczny koszt/zużycie zasobu wśród wszystkich chorych zgodnie z algorytmem:

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

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

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

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

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

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

Gdzie:  $i$  oznacza numer cyklu horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet (cykl = 1/13 roku), a  $k$  – numer cyklu modelu analizy ekonomicznej [96].

Każdy pacjent włączany do analizy wpływu na budżet generował koszt określony na podstawie modelu analizy ekonomicznej [96] od momentu włączenia do analizy wpływu na budżet (pierwszego cyklu modelu analizy ekonomicznej [96], tj.  $k = 1$ ) do końca horyzontu czasowego obserwacji analizy wpływu na budżet.

Szczegóły przedstawiono w arkuszu „BIA\_model” modelu.

## 2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

W ramach analizy podstawowej uwzględniono trzy warianty:

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

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

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

|  | Wariant prawdopodobny | Wariant minimalny | Wariant maksymalny |
|--|-----------------------|-------------------|--------------------|
|  |                       |                   |                    |

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

Bezpośrednie dane wejściowe z zakresu kosztów i zużycia zasobów medycznych (m.in. długości stosowania leków, średnie koszty) zostały szczegółowo opisane w Analizie ekonomicznej [96] – wszystkie dane wejściowe modelu z wyłączeniem wag użyteczności stanowią również parametry niniejszej analizy wpływu na budżet. Podsumowanie założeń kosztowych znajduje się w tabeli 12.

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano scenariusze opisane w tabeli poniżej.

**Tabela 14. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.**

| Nr    | Opis scenariusza analizy wrażliwości   |                           | Wariant liczebności |
|-------|--|---------------------------|---------------------|
| SA 00 | Analiza podstawowa   |                           | prawdopodobny       |
| SA 01 |  |                           | minimalny           |
| SA 02 |  |                           | maksymalny          |
| SA 03 | Połowa zakładanego w [52] tempa zastępowania ekulizumabu przez rawulizumab   |                           | prawdopodobny       |
| SA 04 |  |                           | minimalny           |
| SA 05 |  |                           | maksymalny          |
| SA 06 | Brak kontynuacji leczenia i konwersji z ekulizumabu wśród pacjentów leczonych rawulizumabem i pegcetakoplanem w 2023 roku  |                           | prawdopodobny       |
| SA 07 |  |                           | minimalny           |
| SA 08 |  |                           | maksymalny          |
| SA 09 | Tylko kontynuacje leczenia i konwersje z ekulizumabu wśród pacjentów leczonych rawulizumabem i pegcetakoplanem w 2023 roku |                           | prawdopodobny       |
| SA 10 |  |                           | minimalny           |
| SA 11 |  |                           | maksymalny          |
| SA 12 | Brak korekty połowy cyklu  |                           | prawdopodobny       |
| SA 13 | Brak kosztu podawania, monitorowania i kwalifikacji  |                           | prawdopodobny       |
| SA 14 | Brak kosztu opieki standardowej  |                           | prawdopodobny       |
| SA 15 | Brak kosztu zdarzeń (BTH)  |                           | prawdopodobny       |
| SA 16 | Charakterystyki pacjentów: 95% CI  | 95% LCI                   | prawdopodobny       |
| SA 17 |  | 95% UCI                   | prawdopodobny       |
| SA 18 | Brak modelowanej dyskontynuacji leczenia   |                           | prawdopodobny       |
| SA 19 | Pacjenci poddawani przetoczeniu na początku leczenia   |                           | prawdopodobny       |
| SA 20 | Próg anemii Hb = 10 mg/dl  |                           | prawdopodobny       |
| SA 21 | Brak różnic w skuteczności vs pegcetakoplan  |                           | prawdopodobny       |
| SA 22 | Ryzyko dyskontynuacji: 95% CI  | 95% LCI                   | prawdopodobny       |
| SA 23 |  | 95% UCI                   | prawdopodobny       |
| SA 24 | Intensywność dawki iptakopanu: 95% CI  | 90,8%                     | prawdopodobny       |
| SA 25 |  | 100,0%                    | prawdopodobny       |
| SA 26 | Koszt podawania i monitorowania: ±100%   | -100% (0 PLN)             | prawdopodobny       |
| SA 27 |  | +100% (dwukrotnie wyższe) | prawdopodobny       |

| Nr    | Opis scenariusza analizy wrażliwości  | Wariant liczebności                   |
|-------|---|---------------------------------------|
| SA 28 | % z przeładowaniem żelazem: $\pm 100\%$   | -100% (brak)                          |
| SA 29 |   | +100% (dwukrotnie wyższe)             |
| SA 30 | Koszt leczenia przeładowania żelazem: $\pm 100\%$   | -100% (0 PLN)                         |
| SA 31 |   | +100% (dwukrotnie wyższe)             |
| SA 32 | Opcjonalny wariant oceny kosztu leczenia przeładowania żelazem  | Wariant 1 kosztu terapii chelatującej |
| SA 33 |   | Wariant 2 kosztu terapii chelatującej |
| SA 34 | Częstość zużycia zasobów medycznych opieki standardowej: $\pm 100\%$  | -100% (brak)                          |
| SA 35 |   | +100% (dwukrotnie wyższe)             |
| SA 36 | Koszt zasobów medycznych opieki standardowej: $\pm 100\%$   | -100% (0 PLN)                         |
| SA 37 |   | +100% (dwukrotnie wyższe)             |
| SA 38 | % pacjentów z BTH: 95% CI   | 95% LCI                               |
| SA 39 |   | 95% UCI                               |
| SA 40 | Koszt leczenia BTH: $\pm 100\%$   | -100% (0 PLN)                         |
| SA 41 |   | +100% (dwukrotnie wyższe)             |
| SA 42 | Perspektywa wspólna (uwzględniono koszt antybiotyku z perspektywy pacjenta – jedyna kategorię kosztu świadczeniobiorcy zidentyfikowaną) |                                       |

### 3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

#### 3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO

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

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

Z dostępnych informacji wynika, że w 2023 roku kwota refundacji za pegcetakoplan, ekulizumab i rawulizumab wśród pacjentów z analizowanej populacji wyniosła 147 990 213,17 PLN [71]. Niemniej



---

jednak nie są to wiarygodne wydatki na finansowanie leczenia wśród pacjentów z analizowanej populacji, gdyż pegcetakoplan został objęty refundacją dopiero od września 2023 roku, a dane dotyczące ekulizumabu obejmują również inne wskazania.

### **3.2. WARIANT PRAWDOPODOBNY, MINIMALNY I MAKSYMALNY**

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono poniżej.

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

|   | <i>Rok</i> | <i>Scenariusz Istniejący</i> | <i>Nowy scenariusz</i> | <i>Zmiana (nowy - Istniejący)</i> |
|---|------------|------------------------------|------------------------|-----------------------------------|
| Sumaryczne wydatki z budżetu płatnika publicznego - wariant z RSS                 | █          | █                            | █                      | █                                 |
|   | █          | █                            | █                      | █                                 |
| Sumaryczne wydatki z budżetu płatnika publicznego - wariant bez RSS               | Rok 1      | 14 026 838 PLN               | 18 384 679 PLN         | 4 357 841 PLN                     |
|   | Rok 2      | 43 112 011 PLN               | 57 767 254 PLN         | 14 655 243 PLN                    |
| Koszt FABHALTA® - wariant bez RSS   | █          |                              |                        |                                   |
| Koszt FABHALTA® - wariant z RSS   |            |                              |                        |                                   |
| Koszt ekulizumabu, rawulizumabu, pegcetakoplanu we wnioskowanych wskazaniach      |            |                              |                        |                                   |
| w tym: ekulizumabu we wnioskowanych wskazaniach                                   |            |                              |                        |                                   |
| w tym: rawulizumabu we wnioskowanych wskazaniach                                  |            |                              |                        |                                   |
| w tym: pegcetakoplanu we wnioskowanych wskazaniach                                |            |                              |                        |                                   |
| Koszt podawania, monitorowania leczenia w programie oraz kwalifikacji do programu |            |                              |                        |                                   |
| Koszt opieki standardowej, leczenia BTH, leczenia kolejnej linii u pacjenta       |            |                              |                        |                                   |

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

|  | <i>Rok</i>   | <i>Scenariusz istniejący</i> | <i>Nowy scenariusz</i> | <i>Zmiana (nowy - istniejący)</i> |
|--|--------------|------------------------------|------------------------|-----------------------------------|
| <b>Sumaryczne wydatki z budżetu płatnika publicznego - wariant z RSS</b>                 | ■            | ■                            | ■                      | ■                                 |
| <b>Sumaryczne wydatki z budżetu płatnika publicznego - wariant bez RSS</b>               | <b>Rok 1</b> | <b>5 290 425 PLN</b>         | <b>6 983 399 PLN</b>   | <b>1 692 973 PLN</b>              |
|  | <b>Rok 2</b> | <b>15 384 599 PLN</b>        | <b>20 587 722 PLN</b>  | <b>5 203 122 PLN</b>              |
| <b>Koszt FABHALTA® - wariant bez RSS</b>   |              |                              |                        |                                   |
| <b>Koszt FABHALTA® - wariant z RSS</b>   |              |                              |                        |                                   |
| <b>Koszt ekulizumabu, rawulizumabu, pegcetakoplanu we wnioskowanych wskazaniach</b>      |              |                              |                        |                                   |
| <b>w tym: ekulizumabu we wnioskowanych wskazaniach</b>                                   |              |                              |                        |                                   |
| <b>w tym: rawulizumabu we wnioskowanych wskazaniach</b>                                  |              |                              |                        |                                   |
| <b>w tym: pegcetakoplanu we wnioskowanych wskazaniach</b>                                |              |                              |                        |                                   |
| <b>Koszt podawania, monitorowania leczenia w programie oraz kwalifikacji do programu</b> |              |                              |                        |                                   |
| <b>Koszt opieki standardowej, leczenia BTH, leczenia kolejnej linii u pacjenta</b>       |              |                              |                        |                                   |

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

|   | <i>Rok</i> | <i>Scenariusz Istniejący</i> | <i>Nowy scenariusz</i> | <i>Zmiana (nowy - Istniejący)</i> |
|---|------------|------------------------------|------------------------|-----------------------------------|
| Sumaryczne wydatki z budżetu płatnika publicznego - wariant z RSS                 | Rok 1      |                              |                        |                                   |
|   | Rok 2      |                              |                        |                                   |
| Sumaryczne wydatki z budżetu płatnika publicznego - wariant bez RSS               | Rok 1      | 36 957 664 PLN               | 48 602 671 PLN         | 11 645 007 PLN                    |
|   | Rok 2      | 112 102 369 PLN              | 152 210 851 PLN        | 40 108 482 PLN                    |
| Koszt FABHALTA® - wariant bez RSS   | Rok 1      |                              |                        |                                   |
|   | Rok 2      |                              |                        |                                   |
| Koszt FABHALTA® - wariant z RSS   | Rok 1      |                              |                        |                                   |
|   | Rok 2      |                              |                        |                                   |
| Koszt ekulizumabu, rawulizumabu, pegcetakoplanu we wnioskowanych wskazaniach      | Rok 1      |                              |                        |                                   |
|   | Rok 2      |                              |                        |                                   |
| w tym: ekulizumabu we wnioskowanych wskazaniach                                   | Rok 1      |                              |                        |                                   |
|   | Rok 2      |                              |                        |                                   |
| w tym: rawulizumabu we wnioskowanych wskazaniach                                  | Rok 1      |                              |                        |                                   |
|   | Rok 2      |                              |                        |                                   |
| w tym: pegcetakoplanu we wnioskowanych wskazaniach                                | Rok 1      |                              |                        |                                   |
|   | Rok 2      |                              |                        |                                   |
| Koszt podawania, monitorowania leczenia w programie oraz kwalifikacji do programu | Rok 1      |                              |                        |                                   |
|   | Rok 2      |                              |                        |                                   |
| Koszt opieki standardowej, leczenia BTH, leczenia kolejnej linii u pacjenta       | Rok 1      |                              |                        |                                   |
|   | Rok 2      |                              |                        |                                   |

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego FABHALTA® (iptakopan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią będzie związane [REDACTED] przeznaczonych na finansowanie świadczeń medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji. [REDACTED]

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

- w wariantcie bez RSS:

- 4 357 841 PLN [REDACTED]

[REDACTED] w 1. roku;

- 14 655 243 PLN [REDACTED]

[REDACTED] w 2. roku;

- w wariantcie z RSS [REDACTED]

### **3.3. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI**

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

Tabela 18. Wyniki analizy wrażliwości.

| Nr                 | Liczba rozp. leczenie |       | Liczba leczonych w roku |       | Koszt FABHALTA®, z RSS |       | Koszt FABHALTA® |       | Wyniki BIA, z RSS |       | Wyniki BIA, bez RSS |       |
|--------------------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|------------------------|-------|-----------------|-------|-------------------|-------|---------------------|-------|
|                    | Rok 1                 | Rok 2 | Rok 1                   | Rok 2 | Rok 1                  | Rok 2 | Rok 1           | Rok 2 | Rok 1             | Rok 2 | Rok 1               | Rok 2 |
| [Redacted content] |                       |       |                         |       |                        |       |                 |       |                   |       |                     |       |

| Nr                 | Liczba rozp. leczenie |       | Liczba leczonych w roku |       | Koszt FABHALTA <sup>®</sup> , z RSS |       | Koszt FABHALTA <sup>®</sup> |       | Wyniki BIA, z RSS |       | Wyniki BIA, bez RSS |       |
|--------------------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------------------------|-------|-----------------------------|-------|-------------------|-------|---------------------|-------|
|                    | Rok 1                 | Rok 2 | Rok 1                   | Rok 2 | Rok 1                               | Rok 2 | Rok 1                       | Rok 2 | Rok 1             | Rok 2 | Rok 1               | Rok 2 |
| [Redacted content] |                       |       |                         |       |                                     |       |                             |       |                   |       |                     |       |

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

Testując alternatywne założenia modelowania oraz skrajne warianty oceny parametrów wykorzystanych do kalkulacji liczebności populacji docelowej, zaobserwowano zmianę wyników wariantu prawdopodobnego analizy podstawowej w zakresie: od [redacted] wyników wariantu prawdopodobnego analizy podstawowej. Najwyższy wpływ miały założenia dotyczące liczebności populacji docelowej oraz założenia modelu dotyczące wskaźnika intensywności dawki iptakopanu (zmiana w zakresie [redacted] oraz dyskontynuacji leczenia (zmiana w zakresie od [redacted]

Pozostałe założenia modelowania oraz zakres niepewności parametrów wykorzystywanych w modelowaniu na etapie Analizy ekonomicznej [96] nie miały istotnego wpływu na wyniki.

Nie zidentyfikowano przesłanek do zmiany wniosku z analizy podstawowej.

#### 4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW

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

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

|       | Prawdopodobny | Minimalny  | Maksymalny |
|-------|---------------|------------|------------|
| Rok 1 | [redacted]    | [redacted] | [redacted] |
| Rok 2 | [redacted]    | [redacted] | [redacted] |

#### 5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE

Nie przeprowadzono analizy wpływu na efekty zdrowotne.



## 6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH

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

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

## 7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE

Wykazano, że objęciu refundacją wnioskowanej technologii będą [REDAKTOWANE]

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

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

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

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

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

Pozytywna decyzja refundacyjna nie będzie powodować istotnych problemów społecznych.

Pozytywna decyzja o finansowaniu ocenianej technologii lekowej:

- zwiększy poziom satysfakcji pacjentów z analizowanej populacji z otrzymanej opieki medycznej, ze względu na udostępnienie pacjentom skutecznej opcji terapeutycznej;
- nie grozi nieakceptowaniem postępowania pacjentów z analizowanej populacji;
- nie będzie powodować lub wpływać na stygmatyzację;
- nie będzie wywoływać lęku lub dylematów moralnych wśród pacjentów z analizowanej populacji, ich opiekunów oraz lekarzy prowadzących terapię;
- nie będzie stwarzać problemów społecznych dotyczących płci lub rodziny.

## 8. OGRANICZENIA ANALIZY

W ramach niniejszej analizy część parametrów określono na podstawie wyników modelowania opisanego w Analizie ekonomicznej [96]. Tym samym niektóre ograniczenia przeprowadzonego modelowania [96] dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet. Niemniej jednak ich wpływ na wyniki jest niewielki co zostało potwierdzone w analizie wrażliwości.

Ograniczeniem związanym z oceną liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym, wskazanym we wniosku, jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji, jak i poczynione założenia w odniesieniu do oceny liczebności analizowanej populacji pacjentów (szczegóły w rozdziale 2.5.2.1.1.). Brakuje szczegółowych danych epidemiologicznych dotyczących PNH w Polsce, które mogłyby być wykorzystane w niniejszej analizie.

W związku z powyższym brak jest możliwości wiarygodnego oszacowania liczebności populacji docelowej w Polsce na podstawie wskaźników epidemiologicznych. Tym samym konieczne było uwzględnienie danych NFZ. Należy jednak podkreślić, że w analizie wykorzystano najlepsze dostępne dane odzwierciedlające aktualną sytuację w Polsce.

## 9. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania jest ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego FABHALTA® (iptakopan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), w ramach programu lekowego.

W ramach analizy wykorzystano opublikowane źródła informacji oraz informacje uzyskane od Wnioskodawcy. Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5. Analizy ekonomicznej [96] oraz w rozdziale 2. niniejszej analizy wpływu na budżet.

Dostępne dowody naukowe potwierdzają skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa stosowania iptakopanu w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią [41].

Analiza ekonomiczna [96] wykazała, że stosowanie leku FABHALTA® w I linii [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

(190 380 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość), co jest zjawiskiem często obserwowanym w przypadku leków sierocych stosowanych w chorobach rzadkich. Co więcej, Plan dla Chorób Rzadkich wprowadzony przez Radę Ministrów (Uchwała nr 110 Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 r. M.P. 2021 poz. 883) zakłada modyfikację oceny ekonomicznej leków sierocych polegającą m.in. na wprowadzeniu odmiennego, wyższego progu opłacalności dla takich technologii medycznych.

Udostępnienie pacjentom z analizowanej populacji kolejnej opcji terapeutycznej w ramach programu lekowego B.96 pozwoli lekarzowi lepiej dostosować terapię do indywidualnych potrzeb zdrowotnych pacjentów z analizowanej populacji oraz pozwoli zmniejszyć obciążenie finansowe świadczeniodawcy i płatnika publicznego poprzez zastosowanie doustnego leczenia związanego z: mniejszym obciążeniem pacjentów, poprawą jakości życia pacjentów oraz mniejszym obciążeniem personelu medycznego względem aktualnie refundowanych leków.

Zgodnie z wynikami niniejszej analizy ustalono, że wszystkim korzyściom klinicznym stosowania leku FABHALTA® będą towarzyszyć [REDACTED]

---

## 10. WNIOSKI KOŃCOWE

Wyniki niniejszej analizy wskazują, że objęciu refundacją iptakopanu w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią towarzyszyć będą [REDACTED]

Ustalono, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych będzie związane z inkrementalną zmianą całkowitych wydatków płatnika publicznego na świadczenia medyczne gwarantowane pacjentom z analizowanej populacji, wynoszącą:

- w wariantcie bez RSS:

- 4,4 mln PLN [REDACTED]  
[REDACTED] w 1. roku;

- 14,7 mln PLN [REDACTED]  
[REDACTED] w 2. roku;

[REDACTED]

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

---

## 11. BIBLIOGRAFIA

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

- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm.
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whooc.no/atc_ddd_index/) (ostatnia aktualizacja: wrzesień 2024).
- [34] Muntaha HST, Munir M, Sajid SH, et al. Ileal Bile Acid Transporter Blockers for Cholestatic Liver Disease in Pediatric Patients with Alagille Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2022;11(24):7526. Published 2022 Dec 19. doi:10.3390/jcm11247526
- [35] Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates. Methods Research Report. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055- I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. [www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm).
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2023 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2019–2021.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2024 r.
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, [www.mp.pl](http://www.mp.pl) (ostatnia aktualizacja: wrzesień 2024).
- [39] Katalog leków Pharmindex, <http://pharmindex.pl> (ostatnia aktualizacja: wrzesień 2024).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, wrzesień 2024 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, wrzesień 2024 roku.
- [42] Yu H, Duan S, Wang P, Fu R, Lv Z, Yu Y, Miao P, Shi J, Zhuang N, Hu H, Yuan N, Che S. Health-related quality of life and influencing factors of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in China. *Orphanet J Rare Dis.* 2024 May 3;19(1):186. doi: 10.1186/s13023-024-03178-x. PMID: 38702811; PMCID: PMC11067208.
- [43] NICE. Iptacopan for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria [ID6176]. committee-papers (nice.org.uk). <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11132/documents/committee-papers>.
- [44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: [www.cearegistry.org](http://www.cearegistry.org) (ostatnia aktualizacja: marzec 2024).
- [45] Holko P. Search Embase.com for economic evaluations: translation of published OVID and PubMed query (Neyt M and Chalon PX). *Pharmacoeconomics.* 2013;31:1087-90. Jan 2014. DOI: 10.13140/RG.2.2.36545.66407.
- [46] GUS. Trwanie życia w 2023 r. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2023-roku,2,18.html>
- [47] Golicki D. General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. *Pol Arch Intern Med.* 2021; 131: 484-486. doi:10.20452/pamw.15943.
- [48] NFZ. Statystyki. 2024. <https://statystyki.nfz.gov.pl/>
- [49] Wyniki przetargu. [https://usk-wroc.logintrade.net/zapytania\\_email,156962,84ee37a792997ba87f5dc1043926c485.html](https://usk-wroc.logintrade.net/zapytania_email,156962,84ee37a792997ba87f5dc1043926c485.html)
- [50] Edwards SJ, Barton S, Thurgar E, Trevor N. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for the treatment of recurrent ovarian cancer: A Multiple Technology Appraisal. *Health Technol Assess* 2015;19(7).
- [51] Neyt M, Chalon PX. Search MEDLINE for economic evaluations: tips to translate an OVID strategy into a PubMed one. *Pharmacoeconomics.* 2013 Dec;31(12):1087-90.
- [52] AOTMiT. Analiza weryfikacyjna (AWA) do zlecenia nr 97/2022 (rawulizumab). [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2022/097/AWA/2022%2010%2026%20OT%20AWA%20Ultomiris%20PNH%20BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/097/AWA/2022%2010%2026%20OT%20AWA%20Ultomiris%20PNH%20BIP_REOPTR.pdf)
- [53] AOTMiT. Analiza weryfikacyjna (AWA) do zlecenia nr 145/2022 (pegcetacoplan). [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2022/145/AWA/2023%2003%2022%20OT%20AWA%20Aspaveli%20MZ%207690%20BIP%20REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/145/AWA/2023%2003%2022%20OT%20AWA%20Aspaveli%20MZ%207690%20BIP%20REOPTR.pdf)
- [54] Raport refundacyjny z dnia 07.08.2024 za okres sty – maj 2024. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8658.html>.
- [55] Hillmen P, Szer J, Weitz I, Röth A, Höchsmann B, Panse J, Usuki K, Griffin M, Kiladjian JJ, de Castro C, Nishimori H, Tan L, Hamdani M, Deschatelets P, Francois C, Grossi F, Ajayi T, Risitano A, Peffault de la Tour R. Pegcetacoplan versus

- Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PEGASUS). *N Engl J Med.* 2021 Mar 18;384(11):1028-1037. doi: 10.1056/NEJMoa2029073. PMID: 33730455.
- [56] Charakterystyki produktów leczniczych z programu B.96.:  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/Ultomiris>;  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/soliris>;  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aspaveli>
- [57] Charakterystyka produktu leczniczego FABHALTA. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/FABHALTA>
- [58] Katalog produktów do rozliczenia świadczeń udzielanych w OAIIT (ts). Załącznik nr 1ts do zarządzenia nr 37/2024/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 marca 2024 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [59] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik Nr 5a do zarządzenia Nr 57/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 marca 2023 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [60] Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe (1k). Załącznik Nr 1 do zarządzenia Nr 76/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 sierpnia 2024 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [61] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych (1l). Załącznik Nr 2 do zarządzenia Nr 76/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 sierpnia 2024 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [62] Katalog grup (1a). Załącznik Nr 1 do zarządzenia Nr 68/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 lipca 2024 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [63] Katalog produktów odrębnych. Załącznik Nr 2 do zarządzenia Nr 68/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 lipca 2024 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [64] Katalog produktów do sumowania. Załącznik Nr 3 do zarządzenia Nr 68/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 lipca 2024 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [65] NICE. Single Technology Appraisal: Pegcetacoplan for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria [ID3746]. 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta778>
- [66] de Latour RP, Szer J, Weitz IC, et al. Pegcetacoplan versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PEGASUS): 48-week follow-up of a randomised, open-label, phase 3, active-comparator, controlled trial. *Lancet Haematol.* 2022;9(9):e648-e659.
- [67] (CADTH) CaFdaTiH. CADTH Reimbursement Recommendation: Pegcetacoplan (Empaveli) 2023. <https://www.cadth.ca/pegcetacoplan>
- [68] NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta778/evidence/final-appraisal-determination-committee-papers-pdf-11006527501>
- [69] Hakimi Z, Wilson K, McAughey E, Pochopien M, Wojciechowski P, Toumi M, Knight C, Sarda SP, Patel N, Wiseman C, de Castro NP, Nazir J, Kelly RJ. The cost-effectiveness, of pegcetacoplan compared with ravulizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, in a UK setting. *J Comp Eff Res.* 2022 Jul 7:0. doi: 10.2217/cer-2022-0076. Epub ahead of print. PMID: 35796199.
- [70] NFZ. DGL. Komunikat z dnia 30.07.2024 dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do maja 2024 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8653.html>
- [71] NFZ. Raport refundacyjny z dnia 01.03.2024 za okres sty – gru 2023. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8565.html>
- [72] Uchwała Nr 5/2024/IV z dnia 02.04.2024 w sprawie przyjęcia okresowego Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52024iv,6655.html>
- [73] Wojciechowski P, Wdowiak M, Hakimi Z, Wilson K, Fishman J, Nazir J, Toumi M. Mapping the EORTC QLQ-C30 onto the EQ-5D-5L index for patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in France. *J Comp Eff Res.* 2023 May;12(5):e220178. doi: 10.57264/cer-2022-0178. Epub 2023 Apr 13. PMID: 37052120; PMCID: PMC10402747.
- [74] Lloyd AJ, Gallop K, Ali S, Myren KJ, Sierra JR, Anokhina K, et al. PRO32 Preference Weights For Quality-Adjusted Life-Years Estimation For Treatments Of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria In Five Countries. *IES. Value in Health.* 2020 May 1;23:S334. [https://www.ispor.org/docs/default-source/intl2020/alpn010-dce-ispor-us-20-poster-draft-5-final-29-jun-20-pdf.pdf?sfvrsn=aaf536ca\\_0](https://www.ispor.org/docs/default-source/intl2020/alpn010-dce-ispor-us-20-poster-draft-5-final-29-jun-20-pdf.pdf?sfvrsn=aaf536ca_0)
- [75] Lloyd AJ, Gallop K, Ali S, Myren KJ, Sierra JR, Anokhina K, et al. Preference Weights For Quality-Adjusted Life-Years Estimation For Treatments Of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria In The United Kingdom. *Value in Health.* 2019 Nov 1;22:S902. [https://www.ispor.org/docs/default-source/euro2019/lloyd-et-al-ispor-europe-poster-psy911-oct--19-pdf.pdf?sfvrsn=d6c3f488\\_0](https://www.ispor.org/docs/default-source/euro2019/lloyd-et-al-ispor-europe-poster-psy911-oct--19-pdf.pdf?sfvrsn=d6c3f488_0)
- [76] Griffin M, Kelly R, Deeren D, et al. Intensive Pegcetacoplan Dosing in the Management of Acute Hemolysis As Part of the 307 Open-Label Extension Study. *Blood.* 2022;140(Supplement 1):2937-2939
- [77] Griffin M, Muus P, Munir T, et al. Experience of compassionate-use pegcetacoplan for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2023;141(1):116-120

- [78] O'Connell T, Buessing M, Johnson S, Tu L, Thomas SK, Tomazos I. Cost-Utility Analysis of Ravulizumab Compared with Eculizumab in Adult Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Pharmacoeconomics*. 2020;38(9):981-994
- [79] Cherry MG, Greenhalgh J, Osipenko L, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of primary stroke prevention in children with sickle cell disease: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2012;16(43):1-129
- [80] Longworth L, Yang Y, Young T, et al. Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. *Health Technology Assessment* 2014;18:1-224.
- [81] Risitano AM, Marotta S, Ricci P i wsp. Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for Proximal Complement Inhibition? A Position Paper From the SAAWP of the EBMT. *Front Immunol*. 2019; 10:1157. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6587878/pdf/fimmu-10-01157.pdf>, wrzesień 202
- [82] Gerber GF, Brodsky RA. Pegcetacoplan for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2022; 139(23):3361-3365. <https://ashpublications.org/blood/article/139/23/3361/484521/Pegcetacoplan-for-paroxysmal-nocturnal>, wrzesień 2024
- [83] Notaro R, Luzzatto L. Breakthrough Hemolysis in PNH with Proximal or Terminal Complement Inhibition. *New Engl J Med*. 2022; 387(2):160-166.
- [84] Ito S., Chetlapalli K., Potnis K.C., Richmond R., Wang D., Lee A.I., Goshua G. Setting Cost-Effective Price Thresholds before FDA Approval: Cost-Effectiveness of Iptacopan Monotherapy Versus Standard-of-Care Anti-C5 Therapy in Transfusion-Dependent, Treatment-Experienced Adult Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in the United States. *Blood* 2023 142 Supplement 1 (5042)-..
- [85] Brodsky R. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. In: Hoffman R, Benz Jr. E, Heslop H, Weitz J, eds. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 7th ed.: Elsevier Churchill Livingstone; 2018:419-427.
- [86] Lee JW, Brodsky RA, Nishimura JI i wsp. The role of the alternative pathway in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and emerging treatments. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2022; 15(7):851-861.
- [87] Cheng WY, Fishman J, Yenikomshian M, Mahendran M, Kunzweiler C, Vu JD, Duh MS. Dosing Patterns of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Treated with Ravulizumab in the United States: A Retrospective Claims-Based Analysis. *Adv Ther*. 2024 Jan;41(1):413-430. doi: 10.1007/s12325-023-02725-5. Epub 2023 Nov 24. PMID: 37999832; PMCID: PMC10796480.
- [88] Cheng WY, Sarda SP, Mody-Patel N, Krishnan S, Yenikomshian M, Kunzweiler C, Vu JD, Cheung HC, Duh MS. Real-World Eculizumab Dosing Patterns Among Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in a US Population. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2022 May 3;14:357-369. doi: 10.2147/CEOR.S346816. PMID: 35535299; PMCID: PMC9078865.
- [89] Peffault de Latour R, Röth A, Kulasekararaj AG, Han B, Scheinberg P, Maciejewski JP, Ueda Y, de Castro CM, Di Bona E, Fu R, Zhang L, Griffin M, Langemeijer SMC, Panse J, Schrezenmeier H, Barcellini W, Mauad VAQ, Schafhausen P, Tavittian S, Beggiano E, Chew LP, Gaya A, Huang WH, Jang JH, Kitawaki T, Kutlar A, Notaro R, Pullarkat V, Schubert J, Terriou L, Uchiyama M, Wong Lee Lee L, Yap ES, Sicre de Fontbrune F, Marano L, Alashkar F, Gandhi S, Trikha R, Yang C, Liu H, Kelly RJ, Höchsmann B, Kerloeguen C, Banerjee P, Levitch R, Kumar R, Wang Z, Thorburn C, Maitra S, Li S, Verles A, Dahlke M, Risitano AM. Oral Iptacopan Monotherapy in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2024 Mar 14;390(11):994-1008. doi: 10.1056/NEJMoa2308695. PMID: 38477987.
- [90] Dingli D, Matos JE, Lehrhaupt K, Krishnan S, Yeh M et al. (2022) The burden of illness in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving treatment with the C5-inhibitors eculizumab or ravulizumab: results from a US patient survey. *Ann Hematol* 101 (2): 251-263.
- [91] Sicre de Fontbrune F, Burmester P, Piggin M, Matos JE, Costantino H et al. (2022) The burden of illness of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria receiving C5 inhibitors: clinical outcomes and medical encounters from the patient perspective. *Hematology* 27 (1): 1140-1151
- [92] Kulasekararaj AG, Griffin M, Langemeijer S, Usuki K, Kulagin A et al. (2022) Long-term safety and efficacy of ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: 2-year results from two pivotal phase 3 studies. *Eur J Haematol* 109 (3): 205-214.
- [93] Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL, Richards SJ et al. (2011) Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood* 117 (25): 6786-6792
- [94] Hernandez Alava M, Pudney S, Wailoo A (2023) Estimating the Relationship Between EQ-5D-5L and EQ-5D-3L: Results from a UK Population Study. *Pharmacoeconomics* 41 (2): 199-207.
- [95] Dolan P (1997) Modeling valuations for EuroQol health states. *Med Care* 35 (11): 1095-1108
- [96] Analiza ekonomiczna dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, wrzesień 2024 roku.



## 12. SPIS TABEL

|  |    |
|--|----|
| Tabela 1. Oceniana technologia i sugerowany sposób jej finansowania. ....  | 16 |
| Tabela 2. Dawkowanie rawulizumabu. ....  | 18 |
| Tabela 3. Charakterystyki wejściowe pacjentów z analizowanej populacji. ....   | 25 |
| Tabela 4. Dostępne dane NFZ za pełne lata realizacji programu B.96. [48], [52], [53], [72]. ....   | 29 |
| Tabela 5. Liczba pacjentów pierwszorazowych w programie B.96. i rozpoczynających leczenie inhibitorem C5 w latach 2018 – 2023 (pominięto pacjentów kontynuujących leczenie rozpoczęte w ramach innych narzędzi finansowania). Wartości zaokrąglone do liczb całkowitych.....                             | 30 |
| Tabela 6. Liczba pacjentów włączanych do I linii leczenia w programie B.96.....  | 30 |
| Tabela 7. Liczba pacjentów z niedokrwistością wg danych NFZ.....   | 32 |
| Tabela 8. Prawdopodobieństwo wystąpienia i „utruty” rozpoznania niedokrwistości wśród pacjentów leczonych w programie, rok-do-roku. ....   | 33 |
| Tabela 9. Liczebność populacji pacjentów rozpoczynających leczenie iptakopanem w kolejnych latach. W nawiasach podano wyniki skrajnych wariantów.....  | 39 |
| Tabela 10. Podsumowanie liczebności całkowitej populacji pacjentów, uwzględnionej w ramach analizy podstawowej. W nawiasach podano wyniki skrajnych scenariuszy: minimalnego i maksymalnego; wartości zaokrąglone.....   | 43 |
| Tabela 11. Koszty i zużycie zasobów medycznych na cykl 4-tygodniowy w trakcie pierwszego roku leczenia (13 cykli analizy ekonomicznej) od rozpoczęcia stosowania porównywanych opcji terapeutycznych w przeliczeniu na 1 standardowego pacjenta rozpoczynającego leczenie. Wyniki modelowania [96]. .... | 45 |
| Tabela 12. Wartości parametrów kosztowych uwzględnionych w Analizie ekonomicznej [96].....   | 48 |
| Tabela 13. Charakterystyka wariantów liczebności populacji docelowej uwzględnionych w ramach analizy podstawowej. ....   | 54 |
| Tabela 14. Opis scenariuszy analizy wrażliwości. ....  | 55 |
| Tabela 15. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant prawdopodobny. ....  | 58 |
| Tabela 16. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant minimalny. ....  | 59 |
| Tabela 17. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant maksymalny. ....   | 60 |
| Tabela 18. Wyniki analizy wrażliwości. ....  | 62 |
| Tabela 19. Ocena zużycia zasobów medycznych – liczba zrefundowanych opakowań wnioskowanej technologii stosowanych w analizowanym wskazaniu w przypadku realizacji proponowanego programu lekowego. ....  | 64 |
| Tabela 20. Ocena zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [3] oraz ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTMiT. ....   | 75 |

---

### 13. SPIS RYSUNKÓW

|   |    |
|---|----|
| Rysunek 1. Liczba pacjentów leczonych w programie lekowym w kolejnych cyklach 28-dniowych. Wariant prawdopodobny..... | 20 |
| Rysunek 2. Liczba pacjentów leczonych w programie lekowym w kolejnych cyklach 28-dniowych. Wariant maksymalny. ....   | 21 |
| Rysunek 3. Liczba pacjentów w scenariuszu istniejącym. Wariant prawdopodobny.....                                     | 34 |
| Rysunek 4. Liczba pacjentów w scenariuszu istniejącym. Wariant minimalny. ....  | 35 |
| Rysunek 5. Liczba pacjentów w scenariuszu istniejącym. Wariant maksymalny. ....                                       | 36 |
| Rysunek 6. Liczba pacjentów w scenariuszu nowym. Wariant prawdopodobny.....   | 40 |
| Rysunek 7. Liczba pacjentów w scenariuszu nowym. Wariant minimalny. ....  | 41 |
| Rysunek 8. Liczba pacjentów w scenariuszu nowym. Wariant maksymalny.....  | 42 |

## 14. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

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

| Nr <sup>a</sup>   | Pytanie  | Odpowiedź | Odwołanie <sup>b</sup>                             | Uwagi  |
|---|--|-----------|--|--|
| <b>Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań</b> |  |           |  |  |
| § 2.  | Czy informacje zawarte w analizie wpływu na budżet są aktualne na dzień złożenia wniosku?  | TAK       | Rozdziały: 2.4. – 2.8.                             | Sierpień/wrzesień 2024; część informacji przedstawiono w Analizie ekonomicznej |
|   | Czy informacje w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?   | TAK       | Rozdziały: 2.1. i 2.7.                             | Aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia (na 1 lipca 2024 roku)                 |
|   | Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?   | TAK       | Rozdziały 2.6. i 2.8.                              | Aktualny przegląd systematyczny  |
|   | Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?   | TAK       | -  | Szczegóły w Analizie ekonomicznej  |
| § 6. ust 1.   | Czy analiza wpływu na budżet zawiera:  |           |  |  |
| pkt 1 lit a   | <ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentek, u których wnioskowana technologia może być zastosowana lub komentarz stwierdzający zgodność wskazanej populacji z populacją z pkt 1 lit b?</li> </ul>   | TAK       | Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3. | -  |
| pkt 1 lit b   | <ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku?</li> </ul>   | TAK       | Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3. | -  |
| pkt 1 lit c   | <ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie rocznej liczebności populacji w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana?</li> </ul>   | TAK       | Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3. | -  |
| pkt 2   | <ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy?</li> </ul> | TAK       | Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3. | -  |
| § 6. ust 1. pkt 1 i 2   | <ul style="list-style-type: none"> <li>tabelkę ze wskazaniem rocznej liczebności populacji o której mowa w § 6. ust 1. pkt 1 i 2 rozporządzenia (informacje dla każdego roku horyzontu czasowego w tym zakresie)</li> </ul>  | TAK       | w rozdziale 2.5.2.3.                               | -  |

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

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

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

| Nr <sup>a</sup>  | Pytanie   | Odpowiedź | Odwołanie <sup>b</sup>  | Uwagi  |
|--|---|-----------|-------------------------|--|
| § 3. pkt 7 i 9   | Czy obliczenia przedstawione w analizie wpływu na budżet uwzględniają procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub komentarz argumentujący brak takich procedur?                               | TAK       | Rozdział 2.4.           | -  |
| § 3. pkt 7 i 9   | Czy obliczenia przedstawione w analizie wpływu na budżet uwzględniają refundowane na terenie Polski procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub komentarz argumentujący brak takich procedur? | TAK       | Rozdział 2.4.           | -  |
| § 8.   | Czy analiza zawiera:  |           |                         |  |
| pkt 1  | <ul style="list-style-type: none"> <li>dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?</li> </ul>  | TAK       | Rozdział 12.            | -  |
| pkt 2  | <ul style="list-style-type: none"> <li>wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?</li> </ul>  | TAK       | Rozdział 2.;            | -  |
| <b>Część II. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)</b> |   |           |                         |  |
| AWA  | Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentek, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?  | TAK       | Rozdział 2.5.2.         | -  |
| AWA  | Czy uzasadniono wybór horyzontu czasowego?  | TAK       | Rozdział 2.3.           | -  |
| AWA  | Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?  | TAK       | Rozdziały 2.4. i 2.7.   | Szczegóły przedstawiono w analizie ekonomicznej; |
| AWA  | Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?  | TAK       | Rozdziały 2.4. i 2.5.2. | -  |
| AWA  | Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?   | TAK       | Rozdziały 2.4. i 2.5.2. | -  |
| AWA  | Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?   | TAK       | Rozdział 2.5.2.         | -  |
| AWA  | Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży leku są spójne z danymi z wniosku?  | TAK       | Rozdział 2.5.2.; 4.     | -  |

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



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

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

---

| Nr <sup>a</sup>   | Pytanie   | Odpowiedź | Odwołanie <sup>b</sup> | Uwagi |
|-------------------|---|-----------|------------------------|-------|
| 5.1.10.<br>W.AOTM | Czy przedstawiono dyskusję, w tym omówienie ograniczeń analizy? | TAK       | Rozdział 8. i 9.       | -     |

<sup>a</sup> fragment tekstu Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] do którego odnoszą się wskazane pytania; AWA – pytania zaczerpnięte z analiz weryfikacyjnych AOTMiT; W.AOTM – dodatkowe pytania zgodności analizy z Wytycznymi AOTMiT z 2016 roku; <sup>b</sup> numer rozdziału, tabeli, wykresu i/albo strony umożliwiający identyfikację fragmentu(ów) analizy odnoszącego(ych) się do wskazanego zagadnienia