



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

Analiza weryfikacyjna

nr OT.423.1.9.2025

Data ukończenia: 02.04.2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Novartis Poland sp. z o. o.).

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

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Novartis Poland sp. z o. o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASMR	kliniczna wartość dodana leku (fr. Amélioration du service medical rendu)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
bd	brak danych
BTH	przełom hemolityczny (ang. breakthrough-hemolysis)
C5i	inhibitory C5 dopełniacza
CD	cena detaliczna
CDA-AMC	Canada's Drug Agency (dawniej CADTH)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
EKU	ekulizumab
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EVH	hemoliza zewnątrznaczyniowa (ang. extravascular hemolysis)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
G-BA	Der Gemeinsamer Bundesausschuss
GGN	górną granicę normy
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IPT	iptakopan (technologia wnioskowana)
KK/KW	konsultant krajowy/a / konsultant wojewódzki/a
LDH	dehydrogenaza mleczanowa
LY	lata życia (ang. life years)
MAIC	porównanie pośrednie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. matching-adjusted indirect comparison)
MCID	minimalna różnica istotna klinicznie (ang. minimal clinically important difference)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N/O	nie osiągnięto
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
PEG	pegcetakoplan

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

Spis treści

1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	11
3.2. Problem zdrowotny	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	13
3.3.1. Liczebność populacji wg danych NFZ	13
3.3.2. Opinie ekspertów klinicznych	13
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	14
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	17
3.5. Refundowane technologie medyczne	18
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	19
4. Ocena analizy klinicznej	20
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	20
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	20
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	21
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	21
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	27
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności iptakopanu w populacji wcześniej nieleczonej C5i	27
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa iptakopanu w populacji wcześniej nieleczonej C5i	31
4.2.1.3. Wyniki analizy skuteczności iptakopanu w populacji wcześniej leczzonej C5i ...	32
4.2.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa iptakopanu w populacji wcześniej leczzonej C5i	36
4.2.1.5. Wyniki porównania pośredniego MAIC dla iptakopanu i C5i w populacji wcześniej nieleczonej C5i	39

4.2.1.6.	Wyniki porównania pośredniego MAIC dla iptakopanu i pegcetakoplanu w populacji wcześniej leczonej C5i	41
4.2.2.	Informacje na podstawie innych źródeł.....	44
4.2.2.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	44
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	47
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	47
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	47
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	48
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	48
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	48
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	49
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	49
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	50
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	51
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu.....	51
5.3.3.	Ocena walidacji.....	51
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	52
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	54
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	54
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	54
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	54
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	55
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	56
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	57
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	57
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	57
7.	Uwagi do zapisów programu lekowego	59
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	60
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	63
10.	Kluczowe informacje i wnioski	64
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	68
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	69
13.	Źródła.....	70

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami

04.02.2025 r.

PLR.4500.4028.2024.12.RBO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Fabhalta (iptakopan), 200 mg, 56 kapsulek twardych, GTIN 07613421171520

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

- lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

☒ TAK ☐ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlandia

Wnioskodawca:

Novartis Poland sp. z o.o.
Marynarska 15,
02-674 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 04.02.2025 r., znak PLR.4500.4028.2024.12.RBO (data wpływu do AOTMiT 04.02.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12.05.2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Fabhalta (iptakopan), 56 kaps. twarde à 200 mg, GTIN 07613421171520 w ramach programu lekowego B.96 „Leczenie chorych z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) (ICD-10 D59.5)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 06.03.2025 r. (dostarczenie wnioskodawcy 06.03.2025 r.), znak OT.423.1.9.2025.11.PG. Wnioskodawca przekazał uzupełnienia w dniu 18.03.2025 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Fabhalta (produkt leczniczy zawierający iptakopan) w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii. Analiza problemu decyzyjnego (APD). Centrum HTA, Kraków, październik 2024
- Fabhalta (produkt leczniczy zawierający iptakopan) w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań. Centrum HTA, Kraków, październik 2024
- Fabhalta (produkt leczniczy zawierający iptakopan) w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii. Analiza ekonomiczna. Centrum HTA, Kraków, październik 2024
- Fabhalta (produkt leczniczy zawierający iptakopan) w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Centrum HTA, Kraków, wrzesień 2024
- Odpowiedzi na uwagi do analiz HTA względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r., przekazanych w piśmie Prezesa AOTMiT nr OT.423.1.9.2025.11.PG z dnia 6 marca 2025 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Fabhalta (iptakopan), 56 kaps. twarde à 200 mg, GTIN 07613421171520
Kod ATC	L04AJ08, leki immunosupresyjne, inhibitory układu dopełniacza
Substancja czynna	iptakopan
Droga podania	doustna
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu leczniczego Fabhalta wynosi 200 mg (jedna kapsułka) przyjmowana dwa razy na dobę, rano i wieczorem.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Iptakopan jest inhibitorem proksymalnego etapu aktywacji dopełniacza, którego działanie ukierunkowane jest na czynnik B (ang. factor B, FB) w celu selektywnego zahamowania alternatywnej drogi aktywacji dopełniacza. Zahamowanie FB w alternatywnej drodze kaskady aktywacji dopełniacza zapobiega aktywacji konwertazy C3, a następnie powstawaniu konwertazy C5 w celu kontrolowania zarówno hemolizy pozanaczyniowej (ang. extravascular haemolysis, EVH) zachodzącej za pośrednictwem C3, jak i hemolizy wewnątrznaczyniowej (ang. intravascular haemolysis, IVH) związanej z końcową fazą aktywacji dopełniacza.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego B.96 „Leczenie chorych z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) (ICD-10 D59.5)”.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie wymienione poniżej kryteria. <u>Chorzy nieleczeni uprzednio inhibitorem C5:</u> 1) wiek ≥ 18 lat; 2) zdiagnozowana nocna napadowa hemoglobinuria z obecnością klonu PNH $>1\%$ oznaczonego w badaniu cytometrii przepływowej i co najmniej jeden z poniższych: a) objawy hemolizy związane z PNH oraz (łącznie): • aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) $\geq 1,5$ przekraczająca górną granicę normy (GGN), • niedokrwistość (stężenie hemoglobiny <10 g/dL); • co najmniej jedno z powikłań związanych z hemolizą: - niewydolność nerek, - nadciśnienie płucne, - znaczne zmęczenie ocenione wg FACIT upośledzające codzienną aktywność; b) zakrzepica lub poważne zdarzenie naczyniowe, w tym: • zakrzepowe zapalenie żył głębokich/zakrzepica żył głębokich, • zator tętnicy płucnej, • zdarzenia mózgowo-naczyniowe, • amputacja, • zawał mięśnia sercowego, • napad przemijającego niedokrwienia, • niestabilna dławica piersiowa, • zakrzepica żyły nerkowej, • zakrzepica żył krezkowych, • zakrzepica żyły wrotnej, • zgorzel, • ostre zamknięcia naczyń obwodowych; 3) wykonanie obowiązkowego szczepienia przeciw meningokokom, <i>Streptococcus pneumoniae</i> i <i>Haemophilus influenzae</i>; w przypadku konieczności wdrożenia leczenia przed upływem 2 tygodni po wykonaniu szczepienia przeciw meningokokom, <i>Streptococcus pneumoniae</i> i <i>Haemophilus influenzae</i>, - profilaktyka antybiotykowa do momentu zakończenia schematu szczepienia podstawowego; 4) w przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (zwanej dalej ChPL) leku, którym odbywa się leczenie w programie lekowym; 5) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL;

	6) brak przeciwwskazań do stosowania określonej w aktualnej ChPL substancji czynnej ujętej w programie lekowym. <u>Chorzy po terapii inhibitorem C5:</u> 1) wiek ≥ 18 lat; 2) zdiagnozowana nocna napadowa hemoglobinuria z obecnością klonu PNH $>1\%$ oznaczonego w badaniu cytometrii przepływowej; 3) obecność niedokrwistości (stężenie hemoglobiny <10 g/dL) w trakcie leczenia inhibitorem C5 (ekulizumabem lub rawulizumabem) przez co najmniej 3 ostatnie miesiące; 4) wykonanie obowiązkowego szczepienia przeciw meningokokom, <i>Streptococcus pneumoniae</i> i <i>Haemophilus influenzae</i> (o ile wymagane jest powtórzenie kolejnego szczepienia); w przypadku konieczności wdrożenia leczenia przed upływem 2 tygodni po wykonaniu szczepienia przeciw meningokokom, <i>Streptococcus pneumoniae</i> i <i>Haemophilus influenzae</i>, - profilaktyka antybiotykowa do momentu zakończenia schematu szczepienia podstawowego; 5) w przypadku kobiet oraz poddanych leczeniu mężczyzn będących partnerami kobiet w wieku rozrodczym wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (zwanej dalej ChPL) leku, którym odbywa się leczenie w programie lekowym; 6) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 7) brak przeciwwskazań do stosowania określonej w aktualnej ChPL substancji czynnej ujętej w programie lekowym. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.
Określenie czasu leczenia w programie	Stosowanie iptakopanu w ramach leczenia PNH jest prowadzone do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia lub decyzji zespołu koordynacyjnego ds. Leczenia Nocnej Napadowej Hemoglobinurii o możliwości czasowego przerwania profilaktycznego leczenia iptakopaniem po 6 miesiącach leczenia u chorych z niższym ryzykiem nawrotu choroby, u których uzyskano remisję objawów i powrót prawidłowej funkcji narządów wewnętrznych.

Źródło: ChPL Fabhalta; projekt programu lekowego MZ

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 maja 2024 r. Lek ten został objęty programem PRiority MEDicines (PRIME) EMA, który zapewnia wczesne i wzmożone wsparcie naukowe oraz regulacyjne dla obiecujących leków adresujących niezaspokojone potrzeby medyczne.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Monoterapia dorosłych pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią (ang. paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, PNH), u których występuje niedokrwistość hemolityczna
Status leku sierocoego	TAK
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. periodic safety update reports, PSURs). Lek oznaczony „▼” w ulotce informacyjnej produktu, tj. objęty dodatkowym monitorowaniem przez EMA. Zasadniczo jest to spowodowane mniejszą liczbą dostępnych informacji o danym leku w porównaniu z innymi lekami, na przykład ze względu na to, że jest on nowy na rynku lub dane dotyczące jego długotrwałego stosowania są ograniczone. Nie oznacza to jednak, że lek jest niebezpieczny.

Źródło: ChPL Fabhalta, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/Fabhalta>, dostęp 04.03.2025 r.

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Fabhalta (iptakopan) nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

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

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

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

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

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

Etiopatogeneza, obraz kliniczny i rokowanie

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

Leczenie

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

Epidemiologia

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

Źródło: Boguradzki 2017, Interna Szczeklika 2024, Piekarska 2020

3.3. **Liczebność populacji wnioskowanej**

3.3.1. **Liczebność populacji wg danych NFZ**

W 2024 r. (dane do listopada) w programie B.96 leczono 59 pacjentów ekulizumabem, 77 rawulizumabem i 18 pegcetakoplanem. W 2023 r. w programie leczono odpowiednio 75, 9 i 6 pacjentów. We wcześniejszych latach refundowany był jedynie ekulizumab. Wydatki na substancje czynne w programie wyniosły 77,55 mln zł w 2023 r. i 45,95 mln zł do czerwca 2024 r. [REDACTED] W latach 2018-2024 w programie leczono łącznie 110 pacjentów.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

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

Substancja czynna	2018	2019	2020	2021	2022	2023	I-XI 2024
ekulizumab	21	45	60	59	64	75	59
rawulizumab	-	-	-	-	-	9	77
pegcetakoplan	-	-	-	-	-	6	18
Unikalna l. pacjentów	21	45	60	59	64	77	98
Kwota refundacji [zł]	11 413 710	43 769 745	61 455 100	69 656 993	67 287 783	77 551 749	78 902 549

3.3.2. **Opinie ekspertów klinicznych**

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

Eksperci są zgodni co do liczebności chorych we wnioskowanym wskazaniu, tj. 150 chorych w Polsce z PNH.

KW w dz. hematologii szacuje, że blisko 20% pacjentów byłoby objętych leczeniem iptakopanem w wyniku refundacji. Z kolei, przedstawiciel organizacji pacjenckiej wskazuje, że wszyscy pacjenci, którzy spełniają kryteria włączenia do programu lekowego mogliby zostać objęci wnioskowanym leczeniem, szczególnie 20-30% chorych z niedokrwistością.

Tabela 5. Podsumowanie opinii eksperckich w zakresie liczebności populacji wnioskowanej

Ekspert kliniczny	Obecna liczba chorych we wnioskowanym wskazaniu, w Polsce	Zapadalność	Pacjenci, u których iptakopan byłby stosowany w wyniku refundacji	Źródło informacji
prof. Marek Hus KW w dz. hematologii	150	20-40	20%	-
Ilona Roszkowska-Rzemieniecka „Jedni na Milion” – Stowarzyszenie Pacjentów z PNH	150	1-2 / 1 000 000	Wszyscy pacjenci, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do PL oraz pacjenci, którzy mają problemy żylne, pacjenci z obszarów zagrożonych wykluczeniem komunikacyjnym. 20-30% chorych z anemią.	Szacunki własne

KW, Konsultant Wojewódzki; PL, program lekowy

3.4. **Rekomendowane / stosowane technologie medyczne**

3.4.1. **Rekomendacje i wytyczne kliniczne**

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

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

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

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

Należy mieć na uwadze, że w dn. 17.05.2024 EMA wydała decyzję o dopuszczeniu do obrotu wnioskowanej terapii. W związku z powyższym wytyczne sprzed 2024 roku nie uwzględniały iptakopanu jako leczenia rekomendowanego.

Szczegółowe informacje znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
DGHO 2024 (Niemcy)	Wytyczne leczenia nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) Jako terapię wspomagającą w wytycznych wymienia się: • przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych (kkcz); • suplementację kwasem foliowym, ewentualnie witaminą B12; • kontrolowaną suplementację żelazem; • wczesną i konsekwentną antybiotykoterapię w przypadku wystąpienia zakażeń bakteryjnych; • wystarczające nawodnienie w kontekście krytycznej hemolizy; • leczenie antykoagulacyjne; • terapię immunosupresyjną. Jako terapię leczniczą wytyczne podkreślają rolę allo-HSCT w przypadku PNH współistniejącej z ciężką niedokrwistością aplastyczną. <u>Hamowanie składowej C5 dopełniacza przez krowalimab, ekulizumab lub rawulizumab</u> Humanizowane przeciwciała monoklonalne, ekulizumab, rawulizumab i krowalimab wiążą czynnik C5 dopełniacza, zapobiegają jego rozszczepieniu na fragmenty C5a i C5b, a tym samym blokują późniejsze tworzenie końcowego kompleksu dopełniacza. W przypadku leczenia tymi lekami konieczne jest jednoczesne szczepienie przeciwko meningokokom. • Ekulizumab należy stosować przede wszystkim w przypadku powikłań, takich jak konieczność przetoczeń krwi z powodu hemolizy, po wystąpieniu zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, niewydolności nerek związanej z PNH i innych poważnych objawów związanych z PNH. • Rawulizumab od 2019 został zatwierdzony do leczenia hemolizy u pacjentów z PNH, jeśli jeden lub więcej objawów klinicznych wskazuje na wysoką aktywność choroby, a u pacjentów, którzy są klinicznie stabilni po co najmniej 6 miesiącach leczenia ekulizumabem. • Krowalimab został zatwierdzony w leczeniu PNH w 2024 r. Krowalimab jest wskazany u pacjentów z objawową hemolizą i objawami klinicznymi wskazującymi na dużą aktywność choroby oraz u pacjentów, których stan kliniczny jest stabilny po leczeniu inhibitorem dopełniacza C5 przez co najmniej 6 miesięcy. <u>Inhibitory proksymalne dopełniacza</u> • Danikopan został zatwierdzony do leczenia pacjentów z PNH w kwietniu 2024 r. jako lek uzupełniający do ekulizumabu i rawulizumabu, które powodują resztkową niedokrwistość hemolityczną w warunkach

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	zahamowania terminalnej fazy dopełniacza. • Iptakopan został zatwierdzony do leczenia hemolitycznej PNH od 1 czerwca 2024 r. Ze względu na korzystną farmakokinetykę iptakopanu, badanie rejestracyjne 3 fazy APPLY-PNH zaprojektowano bez jednoczesnego podawania inhibitora końcowego. • Pegcetakoplan jest bezpośrednim inhibitorem C3 i C3b. EMA zatwierdziła pegcetakoplan w przypadku pacjentów, którzy byli poddani inhibicji składowej C5 dopełniacza przez co najmniej 3 miesiące i mieli objawową niedokrwistość, która rozwinęła się z powodu hemolizy pozanaczyniowej. W międzyczasie wskazanie rozszerzono o pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymywali leczenia. Zatwierdzenie iptakopanu i rozszerzenie wskazania dla pegcetakoplanu umożliwiają leczenie obiema substancjami w pierwszym rzucie hemolitycznym PNH. Dla niektórych pacjentów leczenie to jest atrakcyjną opcją terapeutyczną, pozwalającą na samokontrolę dawkowania, a także gwarantującą poprawę jakości życia. Obecnie nie ma wystarczających, długoterminowych danych dotyczących inhibitorów dopełniacza, szczególnie w odniesieniu do zakażeń i nieoczekiwanych efektów immunologicznych. W związku z tym zaleca się ostrożność w stosowaniu nowych substancji, zwłaszcza w I linii terapii. <i>Sila rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i>
Dingli 2024 (USA, Europa) Sponsor: Novartis Pharmaceutical Corporation	Konsensus 13 ekspertów dotyczący postępowania w przypadku farmakodynamicznego przełomu hemolitycznego (BTH, ang. breakthrough-hemolysis) w leczonej PNH. Dziewięcioro z ekspertów pochodziło ze Stanów Zjednoczonych, czterech z Europy (z Anglii, Francji i dwoje z Niemiec). W wytycznych wymieniono następujące inhibitory dopełniacza, które mogą być stosowane ogólnie w leczeniu PNH: • końcowe (tj. inhibitory C5; ekulizumab, rawulizumab); • proksymalne (tj. danikopan, iptakopan, pegcetakoplan). Poniżej przedstawiono zalecenia dotyczące dawkowania inhibitorów dopełniacza podczas BTH, w zależności od poziomu obniżenia stężenia hemoglobiny (Hgb): ○ $\geq 1,5 - < 2,5$ g/dl • inhibitory C5 (C5i) – ekulizumab, rawulizumab: ▪ jeśli BTH wystąpiło na początku przerwy między dawkami (np. w pierwszej połowie przerwy między dawkami) lub jeśli nie powoduje żadnych objawów, należy utrzymać bieżący schemat dawkowania; ▪ w przypadku wystąpienia BTH na późnym etapie przerwy między dawkami (np. w drugiej połowie przerwy w dawkowaniu) i wystąpienia spłycenia oddechu, bólu w klatce piersiowej lub bólu brzucha, należy skrócić odstępy w dawkowaniu końcowego inhibitora dopełniacza (tj. podać tę samą dawkę¹ wcześniej); ▪ nie należy dodawać inhibitora proksymalnego, ponieważ obecnie nie ma danych pozwalających określić jego przydatność. • inhibitory proksymalne (tj. danikopan, iptakopan, pegcetakoplan): ▪ jeżeli nie występują objawy, należy zachować aktualny schemat dawkowania; ▪ w przypadku objawów innych niż spłycenie oddechu, ból w klatce piersiowej lub ból brzucha, należy rozważyć dodanie dawki proksymalnego inhibitora dopełniacza, jeśli jest to wskazane klinicznie; ▪ w przypadku skrócenia oddechu, bólu w klatce piersiowej lub brzucha i nasilającego się stanu wzmacniającego dopełniacz, tzn. CAC (ang. complement amplifying condition), powodowane przez np. zakażenie, szczepienie lub zabieg chirurgiczny, należy najpierw spróbować dodać dawkę inhibitora dopełniacza proksymalnego. Jeżeli dodanie dawki proksymalnego inhibitora dopełniacza okazało się nieskuteczne (brak poprawy objawów przedmiotowych i/lub podmiotowych hemolizy w ciągu 24–48 godzin), należy zastosować końcowy inhibitor dopełniacza². ○ $\geq 2,5 - < 4$ g/dl • C5i (ekulizumab, rawulizumab): ▪ jeśli BTH wystąpiło na początku przerwy między dawkami należy rozważyć utrzymanie bieżącego schematu dawkowania; ▪ w przypadku wystąpienia BTH na późnym etapie przerwy między dawkami należy skrócić odstępy w dawkowaniu terminalnego inhibitora dopełniacza³ • inhibitory proksymalne (tj. danikopan, iptakopan, pegcetakoplan): ▪ najpierw należy spróbować dodać dawkę inhibitora proksymalnego dopełniacza³; ▪ jeśli dodanie dawki inhibitora proksymalnego dopełniacza okazało się nieskuteczne (brak poprawy objawów przedmiotowych i/lub podmiotowych hemolizy w ciągu 24–48 godzin), a u pacjenta występuje skrócenie oddechu, ból w klatce piersiowej lub ból brzucha oraz pogarszający się CAC, należy zastosować końcowy inhibitor dopełniacza²; ○ ≥ 4 g/dl • C5i (ekulizumab, rawulizumab): ▪ należy skrócić odstępy między dawkami końcowego inhibitora dopełniacza⁴;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• inhibitory proksymalne (tj. danikoplan, iptakoplan, pegcetakoplan): ▪ najpierw należy dodać dawkę inhibitora dopełniacza proksymalnego; ▪ jeżeli dodanie dawki proksymalnego inhibitora dopełniacza okazało się nieskuteczne, należy zastosować końcowy inhibitor dopełniacza^{2, 3}. ¹ obejmuje podawanie ekulizumabu, jeśli pacjent przyjmuje rawulizumab; ² w chwili publikacji brakuje danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tego zalecenia, zwłaszcza w przypadku jego wielokrotnego stosowania. ³ można rozważyć, jeśli pacjent ma objawy inne niż duszności, ból w klatce piersiowej lub ból brzucha, a CAC stabilizuje się lub poprawia, ⁴ można rozważyć na wczesnym etapie okresu dawkowania końcowego inhibitora dopełniacza, a CAC stabilizuje się lub poprawia. <i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i>
Badó 2023 (Europa) Sponsor: Sobi™ (Czechy)	Konsensus ekspertów z Europy Centralnej dotyczący hamowania układu dopełniacza w PNH W skład eksperckiego panelu konsultacyjnego weszło 11 hematologów z 9 krajów Europy Środkowej (Bułgaria, Chorwacja, Czechy, Węgry, Polska, Rumunia, Rosja, Słowacja i Słowenia), wykonujących zawód specjalisty hematologii od 5 do 30 lat. U pacjentów, u których występują klasyczne objawy PNH wskazujące na wysoką aktywność choroby, niezależnie od historii przetoczeń i ze stężeniem LDH $\geq 1,5$ górnej granicy normy (GGN), zaleca się leczenie inhibitorem C5 [standardowym leczeniem (SOC) ekulizumabem lub rawulizumabem]. Pacjenci ze znacznym klonem PNH ($> 50\%$ granulocytów PNH), hemolizą wewnątrznaczyniową (znaczące podwyższenie poziomu LDH $\geq 1,5$ GGN) i odpowiednią rezerwą szpiku kostnego (duża liczba retikulocytów) najprawdopodobniej odniosą korzyść z leczenia C5i. Allo-HCT jest jedyną metodą prowadzącą potencjalnie do wyleczenia, ale nie jest zalecana jako terapia początkowa, z wyjątkiem przypadku PNH związanego z niewydolnością szpiku kostnego. Nie zaleca się stosowania u pacjentów z PNH i powikłaniami zakrzepowymi. Ze względu na ryzyko zachorowalności i śmiertelności związanej z przeszczepieniem allo-HCT należy rozważać jedynie w wybranych grupach pacjentów. U pacjentów z niewydolnością szpiku kostnego, u których występuje znaczny rozmiar klonu PNH i aktywna hemoliza, zaleca się leczenie C5i (standard terapii). <u>Poniżej przedstawiono zalecenia dotyczące zmiany terapii inhibitorem C5 na C3 w specjalnych populacjach pacjentów z PNH:</u> ○ Pacjenci z przełomową hemolizą wewnątrznaczyniową podczas regularnego leczenia C5i przez ≥ 3 mies.: • należy rozważyć badanie kliniczne, jeśli jest dostępne; • w przypadku nawrotu farmakokinetycznego przełomu hemolitycznego (zwykle u 10-15% pacjentów) należy rozważyć badanie kliniczne; alternatywnie zwiększyć dawkę ekulizumabu do 1200 mg lub zmniejszyć odstęp między dawkami do 10 dni; • alternatywnie zmienić leczenie na rawulizumab; • alternatywnie zmienić leczenie na pegcetakoplan; • w przypadku sporadycznej farmakodynamicznej przełomowej hemolizy nie należy zmieniać terapii. <i>Poziom zgodności ekspertów: 100%</i> ○ Pacjenci z klinicznie istotną hemolizą pozanaczyniową zależną od C3, leczeni C5i przez ≥ 3 mies.: • należy rozważyć badanie kliniczne, jeśli jest dostępne; • alternatywnie zmienić leczenie na pegcetakoplan. <i>Poziom zgodności ekspertów: 100%</i> ○ Pacjenci z niesprowokowanym epizodem zakrzepowo-zatorowym podczas stosowania C5i przez ≥ 3 mies. (rzadkie zdarzenie): • należy rozważyć badanie kliniczne, jeśli jest dostępne; • należy rozważyć wtórną profilaktykę zakrzepicy z antykoagulantami, chyba że jest to przeciwwskazane; • alternatywnie przejść na pegcetakoplan i leczyć antykoagulantami; należy zdecydowanie rozważyć zmianę leczenia, jeśli podczas leczenia profilaktycznego wystąpi epizod zakrzepowo-zatorowy. Uwaga: wszystkich pacjentów należy zbadać pod kątem dodatkowych markerów zakrzepicy. <i>Poziom zgodności ekspertów: 100%</i> ○ Pacjenci z uporczywym zmęczeniem i obniżoną jakością życia pomimo leczenia C5i przez ≥ 3 mies.: • należy rozważyć badanie kliniczne, jeśli jest dostępne; • należy przejrzeć markery hemolizy i zmienić terapię na pegcetakoplan. Uwaga: wszystkich pacjentów należy oceniać pod kątem stężenia Hgb <i>Poziom zgodności ekspertów: 72%</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- o Pacjenci z PNH i rzadkimi polimorfizmami C5 (głównie pochodzenia japońskiego) niereagujący na C5i: • należy rozważyć badanie kliniczne, jeśli jest dostępne; • lub zmienić terapię na pegcetakoplan. Poziom zgodności ekspertów: 100%

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

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

Zarówno KW w dz. hematologii, jak i przedstawiciel organizacji pacjenckiej „Jedni na Milion” wskazują na istotną potrzebę wprowadzenia terapii w postaci iptakopanu wśród pacjentów z PNH, z ciężką niedokrwistością, aktywną hemolizą wewnątrz- i zewnątrzkrążynową, którzy nie reagują optymalnie na dotychczasowe leczenie. Przedstawiciel organizacji pacjenckiej podkreśla też potrzebę usprawnienia diagnostyki i wczesnego rozpoznania PNH, rozpowszechnienia wiedzy nt. PNH, ale i zwiększenia liczby ośrodków w zakresie leczenia chorych z PNH.

KW w dz. hematologii podkreśla, że wprowadzenie refundacji iptakopanu miałoby istotny wpływ na zmianę odsetka leczonych pacjentów RAW i PEG. EKU jest stosowany bardzo rzadko. Przedstawiciel organizacji pacjenckiej zwraca uwagę, że PNH szczególnie dotyczy ludzi młodych (25-40 lat), tj. w trakcie rozwoju swojej kariery zawodowej i priorytetów związanych z założeniem rodziny.

Tabela 7. Podsumowanie opinii eksperckich w zakresie rekomendowanych technologii medycznych

Ekspert kliniczny	Podsumowanie opinii
prof. Marek Hus KW w dz. hematologii	Wśród technologii opcjonalnych ekspert wskazuje jako technologie najskuteczniejsze i najczęściej stosowane we wnioskowanej populacji: pegcetakoplan (PEG, u ok. 15% pacjentów) oraz rawulizumab (RAW; u ok. 80-85% pacjentów). Eculizumab (technologia najtańsza) w opinii eksperta jest stosowany dużo rzadziej, bo u ok. 1% pacjentów a refundacja nowej technologii nie wpłynie znacząco na leczenie ww. produktem leczniczym. Wprowadzenie refundacji iptakopanu miałoby istotny wpływ na zmianę odsetka leczonych pacjentów RAW i PEG. Ekspert zaznacza, że pomimo zastosowania terapii inhibitorami C5 istnieje grupa pacjentów, u których utrzymuje się hemoliza zewnątrzkrążynowa oraz brakuje dogodnej formy podania leków mających istotny wpływ na przebieg PNH. Dlatego też wprowadzenie nowych terapii, jak iptakopan, stosowanych doustnie, pozwalających na lepszą kontrolę przebiegu choroby i istotnie ograniczających przełomy hemolityczne uznaje za zasadne. Szczególną grupą, która skorzysta z refundacji wnioskowanej technologii są pacjenci z PNH, z ciężką niedokrwistością, aktywną hemolizą wewnątrz- i zewnątrzkrążynową, którzy nie reagują optymalnie na dotychczasowe leczenie. Istotnym punktem końcowym w opinii eksperta jest zmiana stężenia hemoglobiny (MCID: 2g/dl).
Ilona Roszkowska-Rzemieniecka „Jedni na Milion” – Stowarzyszenie Pacjentów z PNH	Przedstawiciel organizacji pacjenckiej podkreśla, że PNH jest ultrarazadkim schorzeniem, a w Polsce jest ok. 150 osób mierzących się z tą chorobą. Jak zaznacza, wg specjalistów klinicznych nawet 35% pacjentów bez zastosowania leczenia umiera z powodu PNH w ciągu 5 lat od postawienia diagnozy. Podkreśla też, że PNH to przede wszystkim choroba ludzi młodych, a w stowarzyszeniu „Jedni na Milion” są przede wszystkim osoby w wieku 25-40 lat, które pracują, mają rodziny lub planują zostać rodzicami. Zaznacza, że istnieje niewielka grupa pacjentów (ok. 20-30%), u których nadal występuje anemia, wymagają oni transfuzji krwi, co wiąże się z licznymi hospitalizacjami i uniemożliwia normalne funkcjonowanie. Przedstawiciel wskazuje, że obecnie brakuje opcji terapeutycznych, które uwzględniłyby różne formy podania leku i mogłyby jeszcze bardziej wpłynąć na poprawę funkcjonowania pacjentów. Wśród potencjalnych rozwiązań systemowych, które mogłyby usprawnić opiekę/leczenie pacjentów z PNH, przedstawiciel wskazuje, m.in.: • dostęp do wszystkich możliwych innowacyjnych terapii adekwatnie do potrzeb po konsultacji lekarzem; • usprawnienie wczesnej diagnostyki PNH, zwiększenie oraz rozpowszechnienie wiedzy lekarzy/diagnostów nt. potencjalnych objawów PNH, rozpoznawania i dalszego postępowania w ww. chorobie; • zwiększenie liczby ośrodków, w których pacjenci z PNH mogą być leczeni (obecnie ograniczona liczba ośrodków stanowi problem, szczególnie w zakresie logistyki i organizacji dojazdów etc.).

KW, Konsultant Wojewódzki; MCID, minimalna różnica istotna klinicznie; PEG, pegcetakoplan; PNH, nocna napadowa hemoglobinuria; RAW, rawulizumab

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r., obecnie w ramach programu lekowego B.96 „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)” finansowaniem objęte są:

- inhibitory C5: ekulizumab i rawulizumab;

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

- inhibitor C3: pegcetakoplan

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

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 8. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

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

CHB, cena hurtowa brutto; UCZ, urzędowa cena zbytu; WLF, wysokość limitu finansowania

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

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

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych inhibitorami C5 dopełniacza: - ekulizumab (EKU) i rawulizumab (RAW) w populacji pacjentów wcześniej leczonych inhibitorami C5 dopełniacza, z utrzymującą się niedokrwistością: - pegcetakoplan (PEG) - kontynuacja leczenia EKU lub RAW	Komparatory wybrano uwzględniając polską praktykę kliniczną, zalecenia polskich i światowych wytycznych praktyki klinicznej, zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, charakterystykę populacji docelowej oraz finansowanie ze środków publicznych w Polsce.	Wybór prawidłowy

Komentarz analityków Agencji

Wnioskodawca w treści analiz wskazuje, że w przypadku populacji wcześniej leczonej inhibitorami C5, terapia pegcetakoplanem (PEG) będzie tzw. komparatorem głównym, natomiast kontynuacja leczenia ekulizumabem (EKU) czy rawulizumabem (RAW) będzie komparatorem dodatkowym. W opinii analityków Agencji niezasadne jest dzielenie refundowanych komparatorów na główne i dodatkowe – zgodnie z wymaganiami minimalnymi należy przedstawić porównania ze wszystkimi refundowanymi komparatorami.

Należy podkreślić, że obecnie przedmiotem oceny Agencji w populacji z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) są też produkty lecznicze zawierające substancje czynne:

- danikopan (podawany doustnie), zarejestrowany jako lek dodatkowy do stosowania z C5i w leczeniu dorosłych pacjentów z PNH, u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna;
- krowalimab (podawany podskórnie), zarejestrowany w monoterapii do stosowania w leczeniu dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku ≥ 12 lat (których masa ciała wynosi ≥ 40 kg) z PNH, tj. u pacjentów z hemolizą z objawami klinicznymi wskazującymi na dużą aktywność choroby oraz u pacjentów, którzy są stabilni klinicznie po leczeniu C5i przez ≥ 6 ostatnich miesięcy.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

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

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	dorośli pacjenci z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), z niedokrwistością hemolityczną, wcześniej nieleczeni inhibitorami dopełniacza lub z utrzymującą się niedokrwistością hemolityczną pomimo stosowania inhibitorów C5	inna niż wskazana w kryteriach włączenia (np. populacja poniżej 18 r.ż.)	-
Interwencja	iptakopan (IPT; kapsułki twarde), zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w ChPL Fabhalta	inne niż wskazane w kryteriach włączenia (inny schemat dawkowania, leczenie w terapii skojarzonej z innymi inhibitorami składowych dopełniacza etc.)	-
Komparator	- w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych inhibitorami C5 dopełniacza (C5i): - ekulizumab (EKU) i rawulizumab (RAW) - w populacji pacjentów wcześniej leczonych C5i, z utrzymującą się niedokrwistością: - pegcetakoplan (PEG), - kontynuacja leczenia EKU lub RAW	inne niż wskazane w kryteriach włączenia	-
Punkty końcowe	- skuteczność kliniczna: - stabilizacja/ zmiana stężenia Hgb; - normalizacja/zmiana aktywności LDH; - częstość występowania/czas do normalizacji aktywności LDH; - przeżycie całkowite; - częstość występowania przełomów hemolitycznych; - unikanie przetoczeń; - przetoczenia koncentratu czerwonych krwinek; - poważne zdarzenia naczyniowe; - kliniczna manifestacja nocnej napadowej hemoglobinurii; - preferencje chorych co do rodzaju terapii; - ocena liczby retikulocytów; - ocena wielkości klonu PNH - jakość życia; - profil bezpieczeństwa	- właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne; - efektywność kosztowa	-
Typ badań	- randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne oraz badania o niższej wiarygodności (z rzeczywistej praktyki klinicznej); - przeglądy systematyczne, raporty HTA, analizy zbiorcze, porównania pośrednie oparte na przeglądach systematycznych; - badania w postaci pełnotekstowych publikacji lub dostępne tylko w formie	- przeprowadzone na zdrowych ochotnikach; - przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych; - przeprowadzonych na liniach komórkowych i tkankach, w warunkach <i>in vitro</i>; - artykuły pogładowe;	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	abstraktów, danych z rejestrów badań klinicznych; • badania opublikowane w języku angielskim oraz polskim	• opracowania wtórne o charakterze analiz kosztowych, wytycznych agencji dopuszczających leki do obrotu	

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

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy w zakresie skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa iptakopanu (IPT) w monoterapii dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), z niedokrwistością hemolityczną, dokonano przeszukania dowodów naukowych w bazach głównych MEDLINE (via PubMed), Embase oraz The Cochrane Library z datą odcięcia – 08.08.2024 r. Przeszukano również rejestry badań klinicznych, listy bibliograficzne odnalezionych opracowań oraz abstrakty z doniesień konferencyjnych towarzystw naukowych, ale też wyniki z bazy Centre for Reviews and Dissemination.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie MEDLINE (via PubMed). Przeszukiwanie zostało przeprowadzone 19.03.2025 r. Odnaleziono przegląd systematyczny z metaanalizą Dighriri 2024/2025¹, jednak w związku z licznymi błędami, które istotnie wpływały na wiarygodność przeglądu, publikację wycofano. W związku z powyższym, w wyniku wyszukiwania weryfikacyjnego nie odnaleziono badań wpływających na zmianę wnioskowania przedstawionego w przeglądzie wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla iptakopanu (IPT) do analizy klinicznej włączono przede wszystkim:

- dla populacji z PNH i niedokrwistością hemolityczną, wcześniej nieleczonej C5i:
 - jednoramienne, prospektywne badania kliniczne 3 fazy **APPOINT-PNH** (NCT04820530, Peffault de Latour 2024, Risitano 2023; badanie rejestracyjne), którego celem była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa IPT w monoterapii;
 - w związku z brakiem randomizowanych badań umożliwiających porównanie bezpośrednie wnioskowanej technologii z aktualnie refundowanymi C5i:
 - porównanie pośrednie (analiza MAIC) dla IPT vs C5i (Eversana 2024b);
- dla populacji z PNH i niedokrwistością hemolityczną pomimo leczenia C5i:
 - **RCT APPLY-PNH** (NCT04558918, Peffault de Latour 2024, Risitano 2023; badanie rejestracyjne), którego celem było porównanie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa IPT w monoterapii względem kontynuacji terapii C5i;
 - w związku z brakiem randomizowanych badań umożliwiających porównanie bezpośrednie wnioskowanej technologii z aktualnie refundowanym pegcetakoplanem (PEG):
 - porównanie pośrednie (analiza MAIC) dla IPT vs PEG (Eversana 2024a).

Wspomniane badania oraz porównania pośrednie dla poszczególnych populacji omówiono w rozdziałach poniżej.

Oprócz ww. dowodów, w przeglądzie wnioskodawcy uwzględniono też:

- jednoramienne, prospektywne badanie kliniczne 3 fazy **De Castro 2023** (CLNP023C12001B, N=20), które dotyczyło analizy doświadczeń pacjentów podczas stosowania IPT u pacjentów z PNH i z niedokrwistością hemolityczną (włączano pacjentów, którzy ukończyli ww. RCT APPLY-PNH i APPOINT-PNH oraz badania 2 fazy). Zgodnie z wynikami, pacjenci zgłaszali znaczącą poprawę w zakresie objawów i skutków związanych z PNH, których doświadczali przed leczeniem (głównie w zakresie zmęczenia, poprawy zdolności do pracy czy poczucia nieszczerścia; ponad 62% badanych),

¹ Dighriri IM, Al-Qahtani RM, Almutairi AO, et al. Retraction: Iptacopan Efficacy and Safety to Treat Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): A Systematic Review and Meta-Analysis. Cureus. 2025 Jan 22;17(1):r163. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11754692/> [dostęp 19.03.2025]

zwracali uwagę na wygodę leczenia doustnego (w tym lepsze przestrzeganie zaleceń u ponad 77% badanych), skuteczność leczenia (u ok. 60%) i redukcję wizyt lekarskich (ok. 36% badanych). Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy – rozdz. 5.3;

- 5 opracowań wtórnych, tj. dwie analizy zbiorcze Risitano 2023 i Risitano 2022, analizę z prostym zestawieniem wyników z kluczowych badań dla IPT i komparatora – Padmaja 2023 oraz dwa przeglądy systematyczne Makam 2024 i Xu 2024. Wyniki i wnioski z ww. opracowań zostały szczegółowo omówione w AKL wnioskodawcy – rozdz. 9.
 - Analizy zbiorcze **Risitano 2022/2023** wskazują, że IPT 200 mg 2 x na dobę pozwala uzyskać normalizację LDH $\leq 1,5 \times$ GGN i stężenia Hgb oraz zapewnia kontrolę choroby poprzez hamowanie alternatywnego szlaku dopełniacza u największego odsetka pacjentów, niezależnie od wcześniejszego statusu leczenia C5i.
 - Analiza **Padmaja 2023** zestawiająca wyniki RCT PEGASUS i RCT APPLY-PNH u pacjentów z uporczywą niedokrwistością pomimo leczenia C5i, wskazywała na znaczną poprawę stężenia Hgb przy wyższym wskaźniku niezależności od transfuzji z kontrolą hemolizy zewnątrznaczyniowej (EVH) i przy jednoczesnym utrzymaniu kontroli hemolizy wewnątrznaczyniowej (IVH) bez poważnych infekcji.
 - Przeglądy **Makam 2024 i Xu 2024** uwzględniały badania rejestracyjne IPT i były spójne z ich wynikami.
- oraz badania pierwotne niższej jakości, dot. zastosowania IPT w populacji z PNH, tj. badanie 2 fazy **NCT03896152** (porównanie 2 schematów dawkowania IPT), opis pojedynczego przypadku **Han 2022 i Füreder 2024** oraz dwa badania kohortowe **Zhang 2023 i Ye 2023**. Wyniki ww. badań niższej jakości są spójne z uwzględnionymi w AWA badaniami 3 fazy. Zastosowanie IPT wiązało się m.in. z brakiem konieczności przeprowadzenia transfuzji u większości pacjentów, poprawą stężenia Hgb, redukcją poziomu LDH i innych parametrów laboratoryjnych. IPT był ogólnie dobrze tolerowany i bezpieczny. Szczegółowe informacje znajdują się w AKL wnioskodawcy – rozdz. 7 i aneksie 15.5.

Nie odnaleziono żadnych rzetelnych badań skuteczności praktycznej IPT spełniających przyjęte kryteria włączenia.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

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

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Dla populacji z PNH i niedokrwistością hemolityczną, wcześniej nieleczoną C5i:			
APPOINT-PNH (NCT04820530, Peffault de Latour 2024, Risitano 2023) <u>Źródło finansowania:</u> Novartis	Typ: jednoramienne, otwarte, prospektywne, wieloośrodkowe badanie 3 fazy Liczba ośrodków: 12 ośrodków w 8 krajach (głównie azjatyckie i europejskie) Interwencja: iptakopan (IPT), doustnie, 200 mg, 2x dobę. Follow-up: 336 dni, tj.: • faza podstawowa: 24-tyg. • faza przedłużona: 24 tyg. Liczba pacjentów: N=40	Kryteria włączenia: • wiek ≥ 18 lat; • diagnoza PNH potwierdzona w wysoce czułej cytometrii przepływowej z rozmiarem klonu w populacji erytrocytów i granulocytów/monocytów $\geq 10\%$; • średni poziom hemoglobiny (Hgb) < 10 g/dl; • LDH $> 1,5$-krotnie przekraczająca GGN w co najmniej 2 centralnych pomiarach laboratoryjnych wykonanych w odstępie od 2 do 8 tyg. w okresie badań przesiewowych; • szczepienie p/ <i>N. meningitidis</i> przed rozpoczęciem leczenia; • jeśli nie otrzymano wcześniej szczepionki, wymagane było szczepienie p/ <i>S. pneumoniae</i> i <i>H. influenzae</i>, jeśli były dostępne i zgodnie z lokalnymi przepisami; • pisemna, świadoma zgoda.	Pierwszorzędowy: • wzrost stężenia Hgb o co najmniej 2 g/dl względem wartości wyjściowych bez przetoczenia czerwonych krwinek^a; Drugorzędowy: • stężenie Hgb co najmniej 12 g/dl w przypadku braku przetoczenia czerwonych krwinek między 14 a 168 dniem badania; • unikanie transfuzji (tj. nieprzyjmowanie transfuzji krwinek czerwonych i niespełnianie określonych w protokole kryteriów transfuzji w okresie 14-168 dzień badania); • zmiany w stężeniu Hgb; • zmiana nasilenia zmęczenia w FACIT-Fatigue; • bezwzględna liczba retikulocytów;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		Szczegółowe kryteria włączenia – patrz AKL wnioskodawcy Aneks 15.4, Tabela 77. Kryteria wykluczenia: - wcześniejsza terapia inhibitorem dopełniacza, w tym C5i; - poważne/istotne choroby współistniejące. Szczegółowe kryteria – patrz AKL wnioskodawcy Aneks 15.4, Tabela 77.	- poziomo bilirubiny całkowitej; - procentowa zmiana poziomu LDH; - wystąpienie klinicznego przełomu hemolitycznego^b; - profil bezpieczeństwa.
Dla populacji z PNH i niedokrwistością hemolityczną pomimo leczenia C5i:			
RCT APPLY-PNH (NCT04558918, Peffault de Latour 2024, Risitano 2023) <u>Źródło finansowania:</u> Novartis	Typ: randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe badanie III fazy Liczba ośrodków: 39 ośrodków z 12 krajów Randomizacja: tak, 8:5 Zaślepienie: nie, badanie otwarte Typ hipotezy: <i>superiority</i> Interwencja: IPT doustnie, 200 mg, 2x dobę Komparator: kontynuacja terapii dożylną inhibitorem C5 (C5i) – EKU co 2 tyg. lub RAW co 8 tyg. Follow-up: 336 dni, tj. - faza randomizowana: 24 tyg. - faza przedłużona: 24 tyg. Liczba pacjentów: - faza randomizowana, N=97 (ITT): IPT n=62, EKU lub RAW n=35; - faza przedłużona: IPT n=61; EKU/RAW n=33.	Kryteria włączenia: - wiek ≥ 18 lat; - diagnoza PNH potwierdzona w wysoce czułej cytometrii przepływowej, z rozmiarem klonu w populacji erytrocytów i granulocytów/monocytów $\geq 10\%$; - stabilny schemat (zarówno pod względem dawki jak i odstępów czasu) leczenia C5i przez co najmniej 6 mies. przed randomizacją; - średni poziom Hgb < 10 g/dl; - szczepienie p/ <i>N. meningitidis</i> przed rozpoczęciem leczenia; - jeśli nie otrzymano wcześniej szczepionki, wymagane było szczepienie p/ <i>S. pneumoniae</i> i <i>H. influenzae</i>, jeśli były dostępne i zgodnie z lokalnymi przepisami. - pisemna zgoda na udział w badaniu. Szczegółowe kryteria – patrz AKL wnioskodawcy, Aneks 15.4. Kryteria wykluczenia, m.in.: - odstęp między dawkami EKU wynoszący 11 dni lub mniej lub odstęp między dawkami RAW krótszy niż 8 tyg.; - udział w jakimkolwiek innym badaniu leku badanego lub stosowanie innych leków badanych w momencie włączenia do badania lub w ciągu 5 okresów półtrwania w fazie eliminacji lub 30 dni od rejestracji, w zależności od tego, który okres był dłuższy; - nadwrażliwość na którykolwiek badany lek; - dziedziczny niedobór dopełniacza; - w przeszłości przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych; - objawy niewydolności szpiku kostnego; - aktywne ogólnoustrojowe zakażenie bakteryjne, wirusowe lub grzybicze w ciągu 14 dni przed podaniem badanego leku, nawracające infekcje, zakażenie HIV; - gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ w ciągu 7 dni przed podaniem badanego leku;	Pierwszorzędowy: - wzrost stężenia Hgb o co najmniej 2 g/dL względem wartości wyjściowych^a i poziom Hgb ≥ 12 g/dl; Drugorzędowy: - unikanie transfuzji (tj. nieprzyjmowanie transfuzji krwinek czerwonych i niespełnianie określonych w protokole kryteriów transfuzji w okresie 14-168 dzień badania); - zmiany w stężeniu Hgb; - zmiana nasilenia zmęczenia w FACIT-Fatigue; - bezwzględna liczba retikulocytów; - procentowa zmiana poziomu LDH; - wystąpienie klinicznego przełomu hemolitycznego^b; - jakość życia związana ze zdrowiem - EORTC-QLQ C30 / EQ-5D-5L; - profil bezpieczeństwa. Pozostałe punkty końcowe – patrz AKL wnioskodawcy, Aneks 15.4.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		• poważne współistniejące choroby (m.in. ciężka choroba nerek, wątroby, nowotwory złośliwe); • stosowanie leków mających wpływ na skuteczność terapii; • kobiety w ciąży lub w wieku rozrodczym niestosujące antykoncepcji. Szczegółowe kryteria – patrz AKL wnioskodawcy, Aneks 15.4.	

a) Jest to średnia z co najmniej 3-4 pomiarów pomiędzy 126 a 168 dniem badania, przy założeniu, że dzień 1 to dzień podania pierwszej dawki leku w badaniu. Ramy czasowe zostały wybrane celem umożliwienia zbadania trwałej odpowiedzi hematologicznej i wykazania rzeczywistego efektu leczenia iptakopaniem lub anti-C5 bez transfuzji krwinek czerwonych pomiędzy dniami 14 a 168 lub bez spełnienia określonych w protokole kryteriów transfuzji krwinek czerwonych.

b) Przelom hemolityczny (ang. breakthrough hemolysis) definiowany na podstawie spełnienia 1 z 2 kryteriów klinicznych (spadek poziomu hemoglobiny ≥ 2 g/dl lub objawy PNH obejmujące dużą hemoglobinurię, kryzys hemolityczny [ang. hemolytic crisis], dysfagię lub jakiegokolwiek inny klinicznie istotny objaw przedmiotowy lub podmiotowy związany z PNH) oprócz podwyższonego poziomu LDH ($>1,5$ -krotności GGN).

AKL, analiza kliniczna; C5i, inhibitor C5; ECU, ekulizumab; GGN, górna granica normy; Hgb, hemoglobina; IPT, iptakopan; ITT, analiza zgodna z zamiarem leczenia (ang. intention-to-treat analysis); LDH, dehydrogenaza mleczanowa; PNH, napadowa nocna hemoglobinuria; RAW, rawulizumab

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocena jakości badań pierwotnych

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności oraz jakości metodologicznej otwartego RCT APPLY-PNH zgodnie z Cochrane RoB2. Dla ocenianych punktów końcowych, ryzyko błędu systematycznego w danym badaniu oceniano ogółem jako wysokie, przede wszystkim z uwagi na otwarty charakter badania (co było konieczne ze względu na różne drogi podawania i schematy leczenia porównywanych opcji terapeutycznych). Obiektywne punkty końcowe oparte na badaniach laboratoryjnych (poziom hemoglobiny [Hgb], dehydrogenazy mleczanowej [LDH]) i kryteriach transfuzji określonych w protokole ograniczały potencjalne błędy systematyczne.

Jakość metodologiczna otwartego badania jednoramiennego APPOINT-PNH została oceniona w skali NICE na 6/8 pkt. Nie przedstawiono wyników w podgrupach i brakowało jednoznacznego stwierdzenia, że pacjenci byli kolejno włączani do badania.

W przypadku pozostałych badań pierwotnych opisanych przez wnioskodawcę, szczegółową ocenę ich jakości uwzględniono w AKL wnioskodawcy rozdz. 10 i 11.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy

- dla badania APPLY-PNH: badanie otwarte; relatywnie niewielka liczba pacjentów włączonych do badania (co wynika z faktu, że PNH to choroba rzadka); relatywnie krótki czas trwania fazy RCT (24 tyg., ale po jej zakończeniu pacjenci mieli możliwość kontynuacji terapii IPT przez kolejne 24 tyg. w ramach otwartej fazy przedłużonej); głównym punktem końcowym był surogat (określony wzrost stężenia Hgb, ale zmiana poziomu Hgb ma udowodniony związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi); wyniki z otwartej fazy przedłużonej były dostępne jedynie na stronie rejestru badań klinicznych;
- dla badania APPOINT-PNH: badanie jednoramienne; relatywnie niewielka liczba pacjentów włączonych do badania (PNH to choroba rzadka); relatywnie krótki czas trwania głównej fazy badania (ale po jej zakończeniu pacjenci mieli możliwość kontynuacji terapii IPT przez kolejne 24 tyg. w ramach otwartej fazy przedłużonej); głównym punktem końcowym był surogat (określony wzrost stężenia Hgb, ale zmiana poziomu Hgb ma udowodniony związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi); wyniki z otwartej fazy przedłużonej były dostępne jedynie na stronie rejestru badań klinicznych;



- szczegółowe ograniczenia dla pozostałych badań pierwotnych i wtórnych uwzględnionych przez wnioskodawcę zostały przedstawione w rozdz. 11 AKL wnioskodawcy.

Ograniczenia syntezy według wnioskodawcy*Ogółem*

- brak badań pierwotnych uwzględniających porównanie IPT względem komparatorów, w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych;
- brak badań pierwotnych uwzględniających porównanie IPT względem pegcetakoplanu, w populacji pacjentów wcześniej leczonych inhibitorami C5;
- brak dostępnych badań opublikowanych w postaci publikacji pełnotekstowych przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej (poza jednym opisem przypadku) uwzględniających zastosowanie IPT w analizowanej populacji, co wynika z relatywnie niedawnej rejestracji wnioskowanej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu;
- brak wyników długoterminowych badań (>2 lat) dotyczących zastosowania wnioskowanej interwencji.

Komentarz analityków Agencji

Istotnym ograniczeniem analizy klinicznej jest wskazany również przez wnioskodawcę brak porównania bezpośredniego terapii iptakopanem (IPT) wraz z inhibitorami C5 dopełniacza (C5i) w podgrupie pacjentów wcześniej nieleczonych oraz z pegcetakoplanem w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej C5i. Wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie MAIC celem oceny skuteczności i bezpieczeństwa ww. terapii w poszczególnych podgrupach, jednak trzeba mieć na uwadze, że tego rodzaju porównania zawsze wiążą się niższą wiarygodnością uzyskanych wyników. Wynika to z samej metodyki oraz heterogeniczności uwzględnionych prób klinicznych. Wnioskodawca opracował je na podstawie różnych źródeł informacji, które mają bezpośredni wpływ na uzyskiwane wyniki, przez co analiza porównawcza charakteryzuje się niskim poziomem wiarygodności.

Z kolei, dla porównania IPT z kontynuacją leczenia C5i włączono do analizy jedno RCT APPLY-PNH, jednak z wysokim ryzykiem błędu systematycznego mając na uwadze jego otwarty charakter. Badanie to miało krótki czas trwania fazy randomizowanej (do 24 tyg., brak dojrzałych danych) a jego długoterminowe wyniki zostały udostępnione jedynie na stronie rejestru badań klinicznych. Trzeba mieć jednak na uwadze charakter wnioskowanego wskazania (choroba rzadka) oraz niedawną datę dopuszczenia do obrotu wnioskowanej technologii przez EMA, tj. 17.05. 2024 r.

Badanie w populacji wcześniej nieleczonej C5i – APPOINT-PNH, było badaniem niższej wiarygodności (badanie jednoramienne) i dotyczyło jedynie skuteczności i bezpieczeństwa samego IPT. Podobnie jak ww. RCT, miało charakter otwarty a jego długoterminowe wyniki zostały udostępnione jedynie na stronie rejestru badań klinicznych.

Warto zwrócić uwagę, że w badaniu APPOINT-PNH, jak i RCT APPLY-PNH do oceny jakości życia pacjentów z PNH wykorzystano m.in. kwestionariusz European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ C-30), który jest przede wszystkim skierowany do oceny jakości życia pacjentów onkologicznych. Nie jest on zatem specyficzny dla PNH, natomiast może być dodatkowym narzędziem do ogólnej oceny jakości życia w ww. jednostce chorobowej. W ww. badaniach uwzględniono również bardziej wyspecjalizowane skale jak FACIT-Fatigue, która jest dostosowana do chorób rzadkich, jak PNH.

W przedmiotowej analizie brak również rzetelnych danych na skuteczność praktyczną wnioskowanej technologii.

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

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności iptakopanu w populacji wcześniej nieleczonej C5i

Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki analizy skuteczności klinicznej w oparciu o jednoramienne, prospektywne badanie kliniczne 3 fazy o akronimie **APPOINT-PNH** (NCT04820530, Peffault de Latour 2024, Risitano 2023; badanie rejestracyjne), którego celem była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa iptakopanu (IPT) w monoterapii wśród dorosłych pacjentów z PNH i niedokrwistością hemolityczną nieleczonych wcześniej inhibitorami C5 (C5i).

W związku z brakiem randomizowanych badań umożliwiających porównanie bezpośrednie IPT z aktualnie refundowanymi C5i wnioskodawca przedstawił również porównanie pośrednie – analizę MAIC dla ww. technologii w populacji wcześniej nieleczonej. Szczegółowe informacje nt. ww. porównania oraz jego wyniki zostały opisane w rozdz. 4.2.1.5 niniejszej AWA.

APPOINT-PNH

Badanie APPOINT-PNH rozpoczęło się 19.07.2021 r. (charakter otwarty). Składało się z 8 tyg. fazy przesiewowej, 24-tyg. fazy podstawowej (do 168 dnia badania) oraz z 24-tyg. fazy przedłużonej (do 336 dnia badania). U 40 pacjentów spośród 52 osób uwzględnionych w fazie przesiewowej, wdrożono fazę podstawową z zastosowaniem wnioskowanej technologii lekowej iptakopanu (IPT) w dawce 200 mg, 2 razy na dobę.

Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił wzrost stężenia Hgb o co najmniej 2 g/dl względem wartości wyjściowych bez przetoczenia czerwonych krwinek pomiędzy 126 a 168 dniem badania (tj. między 18 a 24 tyg. badania). Wśród kluczowych drugorzędowych punktów końcowych analizowano m.in. uzyskanie stężenia Hgb ≥ 12 g/dl, zmianę stężenia Hgb, brak konieczności przetoczeń krwi, zmianę nasilenia zmęczenia (FACIT-F), jakość życia związaną ze zdrowiem (EORTC-QLQ C30), zmianę poziomu bilirubiny, LDH, retikulocytów czy wystąpienie przełomu hemolitycznego (w tym zdarzeń naczyniowych).

Pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano przez wyprowadzenie szacunkowej proporcji (prostej proporcji osób, które uzyskały odpowiedź na podstawie wielu przypisanych zestawów danych), z 95% CI obliczonymi za pomocą analizy bootstrap. Dolną granicę dwustronnego 95% CI porównano z wcześniej określonym progiem 15%, który uzyskano poprzez pośrednie oszacowanie odpowiedzi w zakresie zmiany stężenia Hgb w dwóch badaniach dla C5i.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ITT), obejmującej wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu. Poziom istotności statystycznej zmian wyników w stosunku do wartości wyjściowej został wyliczony przez wnioskodawcę na podstawie wartości z publikacji referencyjnych. Wyniki analizowano z datą odcięcia 02.11.2022 r. dla fazy podstawowej i 18.03.2024 dla fazy przedłużonej (data publikacji w clinicaltrials.gov).

Charakterystyka populacji

Wśród 40 potencjalnych uczestników badania, średnia wieku wynosiła 42 lata a większość stanowili mężczyźni. Blisko 68% badanych stanowili Azjaci. Na początku badania (wartość wyjściowa) średnie stężenie Hgb wynosiło 8,2 g/dl a średni poziom LDH to 1698,8 U/l, tj. u wszystkich badanych poziom LDH $> 1,5$ GGN. Łącznie 70% pacjentów zostało poddanych przetoczeniu krwi w ciągu 6 mies. przed badaniem (mediana liczby przetoczeń: 2, zakres: 1-8). Średnia liczba retikulocytów wynosiła $154,3 \times 10^{-9}/l$ a poziom bilirubiny całkowitej 28,7 $\mu\text{mol}/l$. U ok. 12% pacjentów wystąpiły zdarzenia naczyniowe przed rozpoczęciem leczenia a u blisko 40% odnotowano co najmniej jeden przypadek niedokrwistości aplastycznej. Wyjściowa wartość punktowa w skali nasilenia zmęczenia FACIT-Fatigue² wynosiła średnio 32,8 pkt (mediana: 34 pkt). Przestrzeganie schematu leczenia IPT, oceniane na podstawie średniej względnej intensywności dawki, wyniosło 99,4%.

² FACIT-F, ang. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy– Fatigue. Wynik w skali FACIT-Fatigue mieści się w zakresie 0-52 pkt, wyższy wynik oznacza mniejsze nasilenie zmęczenia.

Skuteczność kliniczna

W ramach przedmiotowej analizy skuteczności klinicznej IPT w populacji wcześniej nieleczonej C5i, przedstawiono poniżej wyniki APPOINT-PNH dla pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. wzrostu stężenia Hgb o co najmniej 2 g/dl względem wartości wyjściowych bez przetoczenia czerwonych krwinek pomiędzy 126 a 168 dniem badania. Odniesiono się również do kluczowych punktów drugorzędowych jak uzyskanie stężenia Hgb ≥ 12 g/dl i zmiana stężenia Hgb, brak konieczności przetoczeń krwi, ale też zmiana poziomu/liczby retikulocytów, LDH, bilirubiny całkowitej. Przedstawiono też dane dot. nasilenia zmęczenia oraz jakości życia pacjentów związanej ze zdrowiem.

Szczegółowe wyniki dla wszystkich punktów końcowych w ww. badaniu znajdują się w AKL wnioskodawcy, rozdz. 5.1.1.

Faza podstawowa badania APPOINT-PNH do 24 tyg. (Peffault de Latour 2024, Risitano 2023)

Wyniki fazy podstawowej obejmują dane zbierane od pacjentów leczonych IPT do 168 dnia badania (tj. 24 tyg.).

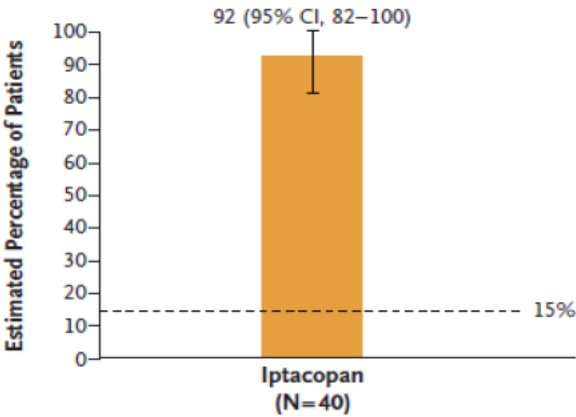
Pierwszorzędowy punkt końcowy

W zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, stwierdzono **zwiększenie stężenia Hgb o co najmniej 2 g/dl** w stosunku do wartości wyjściowych, bez przetoczeń krwi, **u blisko 94% badanych** (wynik dla N=33, u 7 uczestników nie udało się pozyskać rzetelnych pomiarów ze względu na częściowy brak danych). Szacunkowy odsetek wynosił 92% (95%CI: 82; 100), zatem przekraczał ustalony próg 15% dolnej granicy dwustronnego 95% CI. Szczegółowe informacje – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 12. Wyniki dla pierwszorzędnego punktu końcowego – wzrost stężenia Hgb o ≥ 2 g/dl, w fazie podstawowej badania APPOINT-PNH (24 tyg.)

Punkt końcowy		IPT, N=40
Pacjenci ze wzrostem stężenia Hgb o ≥ 2 g/dl względem wartości wyjściowych	% [95% CI]	92 [82; 100]
	n/N (%)	31/33* (94)

CI, przedział ufności; Hgb, hemoglobina; IPT, iptakopan

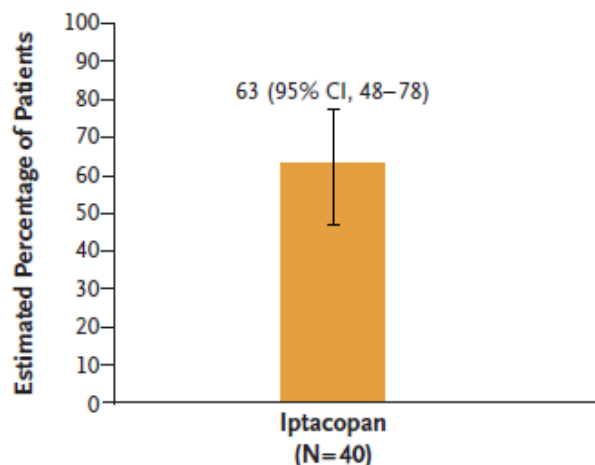


Rysunek 1. Szacunkowy odsetek pacjentów stosujących IPT wcześniej nieleczonych C5i, u których wystąpił wzrost stężenia Hgb o ≥ 2 g/dl, w badaniu APPOINT-PNH, w fazie podstawowej – 24 tyg.

Wykres pochodzi z Peffault de Latour 2024. Linia przerywana = wyliczony próg 15% dolnej granicy 95% CI, który został przekroczony ponad 5-krotnie. Nie można było jednoznacznie ustalić odpowiedzi hematologicznej u 7 pacjentów ze względu na częściowy brak danych z laboratorium centralnego dot. stężenia Hgb między 126. a 168. dniem; brakujące dane modelowano przy użyciu wielokrotnej imputacji; wartości przedstawione jako odsetek z 95% CI.

Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe, w tym jakość życia

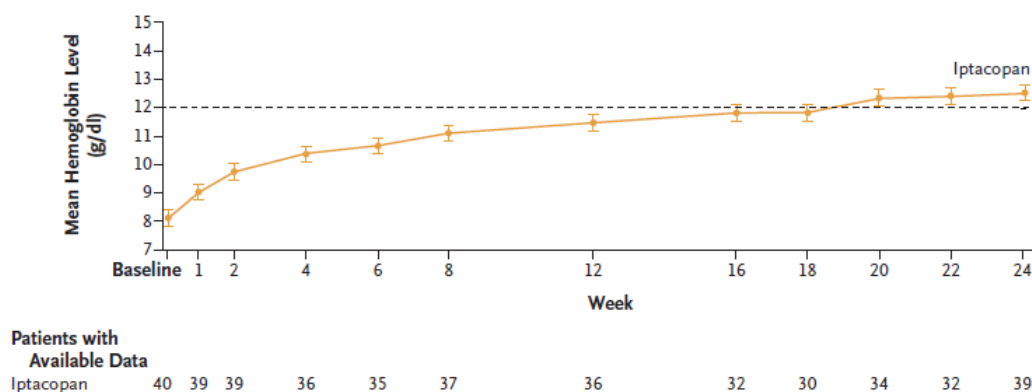
Łącznie u 58% uczestników badania (19/33) stężenie Hgb wynosiło ≥ 12 g/dl bez przetoczeń krwinek czerwonych. Szacunkowy odsetek określono na 63% (95%CI: 48; 78). Szczegóły – patrz rysunek poniżej.



Rysunek 2. Szacunkowy odsetek pacjentów stosujących IPT wcześniej nieleczonych C5i, u których wystąpił wzrost stężenia Hgb o ≥ 12 g/dl, w badaniu APPOINT-PNH, w fazie podstawowej – 24 tyg.

Wykres pochodzi z Peffault de Latour 2024. Analizy przeprowadzono przy użyciu metod podobnych do tych stosowanych do analizy pierwszorzędowego punktu końcowego

Ponadto, w wyniku zastosowania IPT w badanej populacji odnotowano **istotny statystycznie wzrost stężenia Hgb o 4,3 g/dl** (95%CI: 3,9; 4,7; $p < 0,05$) względem wartości wyjściowych, po 24 tyg. terapii. Natomiast średnie stężenie Hgb, niezależnie od transfuzji wyniosło 12,6 g/dl.



Rysunek 3. Zmiana stężenia Hgb po 24 tyg. względem wartości wyjściowych, w badaniu APPOINT-PNH

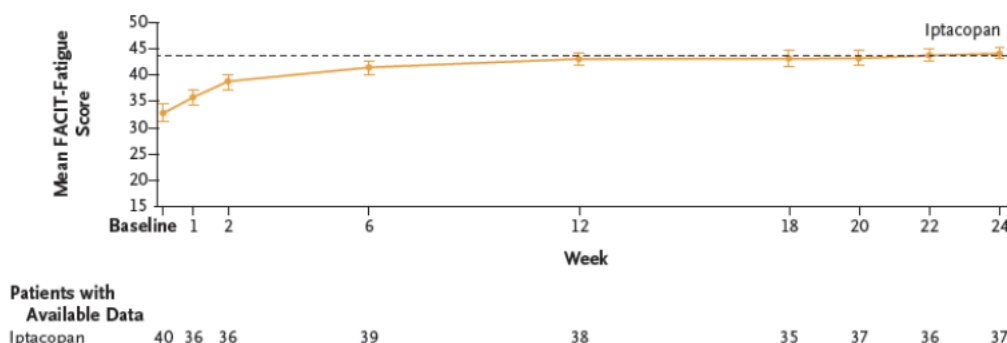
Wykres pochodzi z Peffault de Latour 2024.

W czasie terapii IPT, w fazie podstawowej, **żaden pacjent nie otrzymał transfuzji** ani nie spełnił kryteriów otrzymania transfuzji między 14. a 168. dniem badania, co odpowiadało szacunkowemu odsetkowi wynoszącemu 98% (95%CI: 92; 100).

Odnotowano **istotne statystycznie zmiany** w wyniku terapii IPT w zakresie **redukcji liczby retikulocytów** ($-82,5$ [95%CI: $-89,3$; $-75,6$] $\times 10^{-9}/l$, $p < 0,05$) oraz **poziomu LDH** ($-83,6\%$ [95%CI: $-84,9$; $-82,1$], $p < 0,05$). 24-tygodniowa średnia poziomów LDH wyniosła 261,3 U/l, przy czym u 95% pacjentów poziom LDH był $\leq 1,5 \times$ GGN. Poziom bilirubiny całkowitej względem wartości wyjściowych w 24 tyg. również został obniżony o 18,1 $\mu\text{mol}/l$.

U żadnego pacjenta nie wystąpił przełom hemolityczny oraz związane z nim ciężkie zdarzenia naczyniowe (skorygowany roczny wskaźnik dla obu punktów końcowych wyniósł 0 [95%CI: 0,0; 0,2]).

W zakresie punktów końcowych związanych z **jakością życia** zaobserwowano istotną statystycznie względem wartości wyjściowych zmianę nasilenia zmęczenia mierzoną w skali FACIT-Fatigue o blisko 11 pkt (średnia 10,8 [95%CI: 8,7; 12,8], $p < 0,05$). U większości pacjentów odnotowano odpowiedź na leczenie w zakresie redukcji zmęczenia (zmiana o 9 pkt u 56% badanych, zmiana o 11 pkt u 48% badanych; Risitano 2023). Raportowana przez pacjentów zmiana wyniku w skali FACIT-F względem wartości wyjściowych jest istotna klinicznie (>5 punktów).



Rysunek 4. Średni wynik w skali oceny nasilenia zmęczenia FACIT-Fatigue do 24. tygodnia w badaniu APPOINT-PNH

Wykres pochodzi z Peffault de Latour 2024. Średni wynik wzrósł po leczeniu IPT w pierwszych 6 tyg., osiągnął plateau w 12. tygodniu oraz osiągnął średni wynik odnotowywany w zdrowej ogólnej populacji USA (wynoszący 43,6 pkt; oznaczony linią przerywaną).

Oceniano także jakość życia z wykorzystaniem kwestionariusza EORTC QLQ-C30³ (Risitano 2023), gdzie analizy skupiały się na podskalach fizycznych i funkcjonowaniu w zakresie pełnionych ról oraz na podskalach objawów oceniających zmęczenie i duszność. Odsetek pacjentów, u których nastąpiła znacząca zmiana dla pacjenta oceniano przy użyciu progów opartych na kotwicach. Zakresy wartości progowych dla poszczególnych podskal oparto na ocenie empirycznej funkcji rozkładu skumulowanego wyników według poziomów wartości kotwicznych i wykorzystano wartości mediany wizyt jako reprezentatywne poziomy w celu określenia zakresu na jakim oparto obliczenia uzyskanych wartości progowych. W zakresie podskali fizycznej była to zmiana o 18 pkt, w zakresie pełnienia ról – zmiana o 22 pkt, natomiast w zakresie zmęczenia i duszności odpowiednio redukcja wyniku o 25 i 16 punktów. Mając na uwadze powyższe, wśród 41-55% wcześniej nieleczonych pacjentów z PNH, otrzymujących IPT **wykazano klinicznie znaczącą poprawę w zakresie jakości życia związanej ze stanem zdrowia i innych objawów związanych z chorobą, mierzoną za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30**. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Jakość życia w badaniu APPOINT-PNH: odpowiedź na leczenie w 4 podskalach EORTC-QLQ C30

Punkty końcowe		Zakotwiczone progi wartości zmiany ^a [pkt]	IPT, N=40 (średni % ^b [zakres])
Odpowiedź na leczenie w EORTC-QLQ C30	podskala fizyczna	18	41 [29; 53]
	podskala pełnienie ról	22	46 [34; 58]
	podskala zmęczenia	-25	46 [34; 59]
	podskala duszności	-16	55 [42; 68]

a) Progi analizy respondentów określono dla wszystkich 4 podskal przy użyciu kombinacji kotwicznych (ang. anchor), w tym Patient Global Impression of Severity, w celu określenia znaczących wartości progowych dla zmian dla każdej podskali. Zakresy wartości progowych dla poszczególnych podskal oparto na ocenie empirycznej funkcji rozkładu skumulowanego (eCDF) wyników według poziomów wartości kotwicznych i wykorzystano wartości mediany wizyt jako reprezentatywne poziomy w celu określenia zakresu na jakim oparto obliczenia uzyskanych wartości progowych.

b) Średnie odsetki z dni 126, 140, 154 i 168 badania.

C5i, inhibitory C5 (ekulizumab/rawulizumab); CI, przedział ufności; EORTC-QLQ C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; IPT, iptakopan

Faza przedłużona badania APPOINT-PNH do kolejnych 24 tyg. (NCT04820530)

Wyniki fazy przedłużonej obejmują dane zbierane od pacjentów leczonych IPT do 336 dnia badania (tj. 48 tyg.). Korzyści kliniczne ze stosowania IPT w populacji pacjentów z PNH, wcześniej nieleczonych C5i, uzyskane w fazie podstawowej badania utrzymywały się do końca fazy przedłużonej.

Analizowane punkty końcowe

Pacjenci z odpowiedzią hematologiczną to pacjenci ze wzrostem stężenia Hgb o ≥ 2 g/dl w stosunku do wartości wyjściowej, niezależnie od przetoczenia krwi, jak również pacjenci ze stężeniem Hgb ≥ 12 g/dl. W fazie przedłużonej otrzymano wyniki dla 39 uczestników badania. Stwierdzono **zwiększenie stężenia Hgb o ≥ 2 g/dl** względem wartości wyjściowych, bez przetoczeń krwi, **u 97,4% badanych**. Z kolei, u blisko 80% uczestników badania (79,5%) stężenie Hgb wynosiło ≥ 12 g/dl bez przetoczeń krwinek czerwonych. Odnotowano też wzrost stężenia Hgb o 5,9 g/dl (SD: 2,010 g/dl) względem wartości wyjściowych w 336 dniu badania (dla n=39). Zarówno poziom retikulocytów, jak i LDH uległ redukcji (dla n=40), odpowiednio o $76,55 \times 10^{-9}/l$ i $1393,3$ U/l.

³ EORTC QLQ-C30 (ang. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30). 30-punktowy kwestionariusz, obejmuje pięć skal funkcjonalnych (fizycznej, roli, poznawczej, emocjonalnej i społecznej), globalne skale zdrowia i jakości życia.

Pacjenci niewymagający przeprowadzenia transfuzji krwi od 14 do 336 dnia terapii stanowili 97,5% populacji w badaniu (95%CI: 92,5; 100,0; n=40).

Nie odnotowano żadnego przypadku poważnych zdarzeń naczyniowych, a jedynie u jednego pacjenta odnotowano przełom hemolityczny (skorygowany roczny wskaźnik 0,05 [95%CI: 0,01; 0,17]).

W zakresie punktów końcowych mających wpływ na jakość życia pacjenta z PNH, zaobserwowano w momencie zakończenia przedłużonej fazy badania, poprawę nasilenia zmęczenia o 10,4 pkt w FACIT-Fatigue względem wartości wyjściowych (dla n=39).

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa iptakopanu w populacji wcześniej nieleczonej C5i

APPOINT-PNH

Zarówno w fazie podstawowej (do 24 tyg.), jak i przedłużonej (do 48 tyg.) badania APPOINT-PNH (N=40) nie odnotowano żadnych zgonów, ani zdarzeń niepożądanych (AEs) prowadzących do przerwania leczenia. W obu przypadkach, większość AEs ($\geq 60\%$ badanych) stanowiły głównie zdarzenia nieciężkie, o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Szczegółowe zestawienie ww. AEs przedstawiono w tabeli poniżej dla ww. faz badania.

Faza podstawowa badania APPOINT-PNH do 24 tyg. (Peffault de Latour 2024)

Wśród 92% badanych odnotowano co najmniej jedno AEs niezwiązane z samym leczeniem. Tylko u 4 osób odnotowano AEs, które miało charakter ciężkiego zdarzenia (10%). Większość stanowiły zdarzenia o łagodnym nasileniu (u 65% pacjentów). Najczęstszymi AEs (występującymi u ≥ 4 pacjentów) podczas terapii IPT w populacji pacjentów z PNH wcześniej nieleczonych C5i były: ból głowy (28%), COVID-19 (15%) i infekcja górnych dróg oddechowych (13%). Żaden z ww. przypadków bólu głowy nie był ciężki i wszystkie ustąpiły w ciągu tygodnia od wystąpienia. Wśród AEs o poważnym nasileniu odnotowano jeden przypadek bakteryjnego zapalenia płuc z bólem klatki piersiowej.

Szczegółowe informacje przedstawiono w AKL wnioskodawcy – rozdz. 5.1.2.1.

Faza przedłużona badania APPOINT-PNH do kolejnych 24 tyg. (NCT04820530)

Wśród 80% badanych odnotowano AEs uwzględniane jako ciężkie lub nieciężkie. U 8 pacjentów zaobserwowano ciężkie AEs (20%), jednak występowały one w pojedynczych przypadkach, za wyjątkiem infekcji COVID-19 odnotowanej u 2 (5%) pacjentów. Pozostałe AEs zostały zakwalifikowane jako nieciężkie (u 60%, n=24). W trakcie fazy przedłużonej badania do najczęściej obserwowanych AEs należały: ból głowy (30%), infekcja COVID-19 (17,5%), infekcja górnych dróg oddechowych (17,5%) oraz biegunka (15%).

Szczegółowe informacje przedstawiono w AKL wnioskodawcy – rozdz. 5.1.2.2.

Tabela 14. Zdarzenia niepożądane w badaniu APPOINT-PNH (faza podstawowa i przedłużona)

Zdarzenia niepożądane (AEs)	Faza podstawowa do 24 tyg.	Faza przedłużona do 48 tyg.
	IPT, N=40 n (%)	IPT, N=40 n (%)
AEs ogółem	37 (92)	-
AEs o łagodnym nasileniu	26 (65)	-
AEs o umiarkowanym nasileniu	10 (25)	-
AEs o poważnym nasileniu	1 (2)	-
Ciężkie AEs	4 (10)	8 (20)
Nieciężkie AEs ^a	-	24 (60)
AEs prowadzące do przerwania leczenia	0 (0)	0 (0)
Zgony	0 (0)	0 (0)

a) AEs określone jako inne od ciężkich zdarzeń niepożądanych, prawdopodobnie o łagodnym/umiarkowanym nasileniu. W clinicaltrials.gov określone terminem z ang. „other (not including serious) adverse event”.

4.2.1.3. Wyniki analizy skuteczności iptakopanu w populacji wcześniej leczonej C5i

Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki analizy skuteczności klinicznej w oparciu o **RCT APPLY-PNH** (NCT04558918, Peffault de Latour 2024, Risitano 2023; badanie rejestracyjne), którego celem było porównanie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa iptakopanu (IPT) w monoterapii względem kontynuacji terapii inhibitorami C5 (C5i), w populacji z PNH i niedokrwistością hemolityczną wcześniej leczoną C5i.

Ponadto, w związku z brakiem randomizowanych badań umożliwiających porównanie bezpośrednie IPT z innym, aktualnie refundowanym komparatorem w ww. leczonej wcześniej C5i populacji, tj. pegcetakoplanem (PEG) wnioskodawca przedstawił również porównanie pośrednie – analizę MAIC dla ww. technologii. Szczegółowe informacje nt. ww. porównania oraz jego wyniki zostały opisane w rozdz. 4.2.1.6 AWA.

RCT APPLY-PNH

Badanie randomizowane otwarte, wieloośrodkowe, 3 fazy z grupą kontrolną o akronimie APPLY-PNH rozpoczęło się 25.01.2021 r. Podobnie jak w przypadku badania APPOINT-PNH, składało się z 8 tyg. fazy przesiewowej, 24-tyg. fazy podstawowej (randomizowanej; do 168 dnia badania) oraz z 24-tyg. fazy przedłużonej (do 336 dnia badania). Wyniki analizowano z datą odcięcia 26.09.2022 r. (Peffault de Latour 2024) dla fazy podstawowej oraz 05.03.2024 r. (NCT04558918; data publikacji w clinicaltrials.gov) dla fazy przedłużonej.

Do fazy podstawowej, randomizowanej włączono 97 pacjentów spośród 125 osób uwzględnionych w fazie przesiewowej, przydzielając ich losowo (stosunek 8:5) do grupy:

- badanej, tj. IPT w monoterapii, doustnie, 200 mg 2 x na dobę, n=62;
- kontrolnej, tj. kontynuacji C5i w stabilnych dawkach (ekulizumabu co 2 tyg. lub rawulizumabu co 8 tyg.), n=35.

W otwartej fazie przedłużonej (do 48 tyg. badania) wzięło udział 61 pacjentów pierwotnie przydzielonych do grupy leczonej IPT i 33 z grupy kontrolnej, leczonej C5i.

Pierwszorzędowe punkty końcowe stanowiły wzrost stężenia Hgb ≥ 2 g/dl względem wartości wyjściowych i uzyskanie stężenia Hgb ≥ 12 g/dl, bez przetoczenia krwi. Oba punkty końcowe były średnią z co najmniej 3-4 pomiarów pomiędzy 126 a 168 dniem badania, w każdym przypadku bez przetoczenia krwinek czerwonych pomiędzy 14 a 168 dniem lub bez spełnienia określonych w protokole kryteriów przetoczenia krwinek czerwonych. Wśród kluczowych drugorzędowych punktów końcowych analizowano m.in. zmianę stężenia Hgb, brak konieczności przetoczeń krwi – uniknięcie transfuzji między 14 a 168 dniem badania), zmianę nasilenia zmęczenia (FACIT-Fatigue), jakość życia związaną ze zdrowiem (EORTC-QLQ C30, Risitano 2023), zmianę poziomu LDH, bilirubiny całkowitej, bezwzględnej liczby retikulocytów czy wystąpienie przełomu hemolitycznego (w tym zdarzeń naczyniowych).

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ITT), obejmującej wszystkich zrandomizowanych pacjentów.

Charakterystyka populacji

Wśród 97 potencjalnych uczestników badania, średnia wieku wynosiła ok. 50-52 lat, a większość stanowiły kobiety (69% w obu grupach). Dane demograficzne były porównywalne w grupie przyjmującej IPT, jak i w grupie kontrolnej C5i. Średnie wyjściowe stężenie Hgb wynosiło 8,9 g/dl. Średnia liczba retikulocytów wynosiła $193,2 \times 10^{-9}/l$ w grupie IPT i $190,6 \times 10^{-9}/l$ w grupie kontrolnej. Średni poziom LDH to 269,1 U/l w grupie IPT i 272,7 U/l, ale tylko w 6-9% populacji przekroczono LDH $> 1,5$ -krotność GGN. 56% badanych w grupie IPT i 60% w grupie kontrolnej otrzymało transfuzję krwi w ciągu 6 mies. przed randomizacją. Mediana wykonanych przetoczeń była tożsama w obu grupach (po 2), natomiast średnia wskazywała na wyższą liczbę w grupie kontrolnej (4 vs 3) w ciągu 6 mies. przed randomizacją. Wyjściowa wartość punktowa w skali nasilenia zmęczenia FACIT-Fatigue wynosiła średnio 34,7 pkt (mediana: 35 pkt) w grupie IPT i 30,8 pkt (mediana: 32 pkt) w grupie kontrolnej. Dla porównywalnego odsetka chorych w obu grupach odnotowano co najmniej jeden przypadek niedokrwistości aplastycznej (14-15%), natomiast zdarzenia naczyniowe przed rozpoczęciem leczenia były częstsze w grupie kontrolnej niż w stosującej IPT (odpowiednio 29% vs 19%). Przestrzeganie schematu leczenia IPT, oceniane na podstawie średniej względnej intensywności dawki, wyniosło 99,6% w ww. badaniu.

Skuteczność kliniczna

W ramach przedmiotowej analizy skuteczności klinicznej IPT vs kontynuacja leczenia C5i w populacji wcześniej leczonej ww. inhibitorami, przedstawiono wyniki RCT APPLY-PNH dla pierwszorzędowych punktów końcowych tj. wzrostu stężenia Hgb ≥ 2 g/dl względem wartości wyjściowych i uzyskania stężenia Hgb ≥ 12 g/dl między 126

a 168 dniem badania, bez przetoczenia krwi. Odniesiono się też do kluczowych punktów drugorzędowych jak zmiana stężenia Hgb, brak konieczności przetoczeń krwi, ale też zmiana poziomu/liczby retikulocytów, bilirubiny czy LDH. Przedstawiono też dane dot. nasilenia zmęczenia wg FACIT-Fatigue oraz jakości życia pacjentów związanej ze zdrowiem. Szczegółowe wyniki dla wszystkich punktów końcowych w ww. badaniu znajdują się w AKL wnioskodawcy, rozdz. 5.2.1.

Faza randomizowana RCT APPLY-PNH do 24 tyg. (Peffault de Latour 2024, Risitano 2023)

Wyniki fazy podstawowej – randomizowanej obejmują dane zbierane od pacjentów leczonych IPT i C5i do 168 dnia badania (tj. 24 tyg.).

Pierwszorzędowe punkty końcowe

Wśród 51 z 60⁴ pacjentów poddanych terapii IPT stwierdzono zwiększenie stężenia Hgb o co najmniej 2 g/dl w stosunku do wartości wyjściowych, bez przetoczeń krwi. W grupie kontrolnej C5i nie odnotowano takiej zależności dla żadnego z 35 pacjentów. Zastosowanie IPT w porównaniu z kontynuacją terapii C5i wiązało się z istotnie statystycznie wyższą szansą uzyskania wzrostu stężenia Hgb o ≥ 2 g/dl w ciągu pierwszych 24 tyg. terapii (Peto OR = 29,45; 95%CI: 12,82; 67,64; $p<0,05$). Podobnie uzyskanie stężenia Hgb ≥ 12 g/dl odnotowano u blisko 70% badanych w grupie IPT w stosunku do 0% w grupie kontrolnej. Zastosowanie IPT w porównaniu z kontynuacją terapii C5i wiązało się z istotnie statystycznie wyższą szansą uzyskania stężenia Hgb ≥ 12 g/dl w ciągu pierwszych 24 tyg. terapii (Peto OR = 16,58; 95%CI: 7,19; 38,21; $p<0,05$). Szczegółowe informacje – patrz tabela i rysunek poniżej.

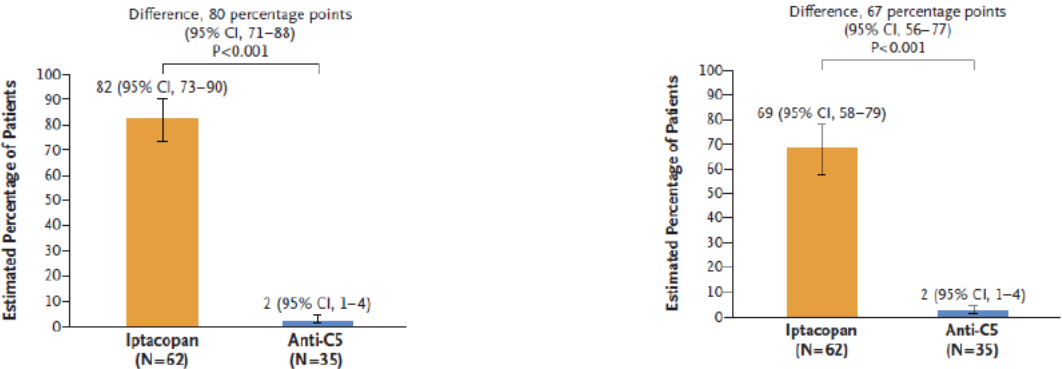
Tabela 15. Wyniki dla pierwszorzędowych punktów końcowych dot. stężenia Hgb do 24 tyg. RCT APPLY-PNH

Punkt końcowy		IPT, N=62	C5i, N=35	Parametr [95% CI]*	Wartość p*
Pacjenci ze wzrostem stężenia Hgb o ≥ 2 g/dl względem wartości wyjściowych	% [95% CI]	82 [73; 90]	2 [1; 4]	różnica: 80 [71; 88]	<0,001
	n/N (%)	51/60 (85)	0/35 (0)	Peto OR: 29,45 [12,82; 67,64]	<0,05
Pacjenci ze stężeniem Hgb ≥ 12 g/dl	% [95% CI]	69 [58; 79]	2 [1; 4]	różnica: 67 [56; 77]	<0,001
	n/N (%)	42/60 (70)	0/35 (0)	Peto OR: 16,58 [7,19; 38,21]	<0,05

* wyliczone przez wnioskodawcę na podstawie wartości w publikacji referencyjnej badania C5i, inhibitory C5, tj. ekulizumab i rawulizumab; CI, przedział ufności; Hgb, hemoglobina; IPT, iptakopan; OR, iloraz szans

(A) Szacunkowy odsetek pacjentów leczonych IPT vs C5i, u których wystąpił wzrost stężenia Hgb ≥ 2 g/dl, bez przetoczeń krwi

(B) Szacunkowy odsetek pacjentów leczonych IPT vs C5i, u których uzyskano stężenie Hgb ≥ 12 g/dl bez przetoczeń krwi



Rysunek 5. Szacunkowe odsetki pacjentów leczonych IPT vs C5i, u których wystąpił wzrost stężenia Hgb ≥ 2 g/dl (A) oraz u których uzyskano stężenie Hgb ≥ 12 g/dl, bez przetoczeń krwi, w 24 tyg. RCT APPLY-PNH

Wykresy pochodzą z Peffault de Latour 2024. Szacowane proporcje obliczono przy użyciu modelu regresji logistycznej z uwzględnieniem zmiennych bazowych. Do analiz zastosowano poprawkę Firtha, która uwzględniała możliwość, że żaden z pacjentów w grupie C5i (anti-C5 wg wykresu) nie spełnił kryteriów głównego punktu końcowego; w konsekwencji, skuteczność leczenia IPT jest niedoszacowana a skuteczność leczenia C5i jest przeszacowana.

⁴ Nie ustalono jednoznacznej odpowiedzi u 2 z 62 pacjentów przypisanych do grupy IPT ze względu na częściowy brak danych pomiędzy 126. a 168. dniem terapii w RCT APPLY-PNH.

Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe, w tym jakość życia

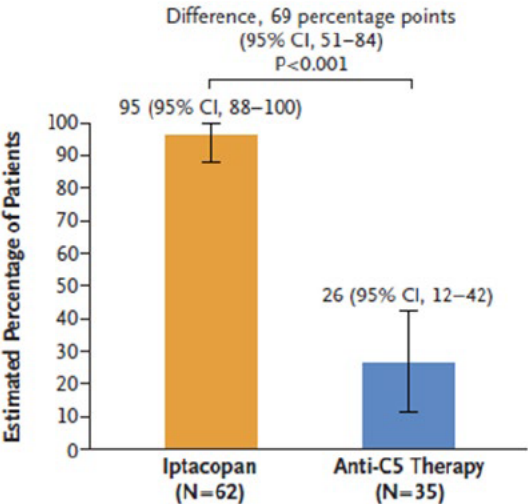
W zakresie **zmiany stężenia Hgb** w ciągu pierwszych 24 tyg. badania, zastosowanie IPT w porównaniu do kontynuacji leczenia C5i wiązało się z istotnie statystycznie ($p<0,05$) wyższym stężeniem Hgb, średnia 12,6 g/dl vs 9,2 g/dl. Szczegóły – patrz tabela poniżej.

Tabela 16. Wyniki dla pierwszorzędowych punktów końcowych dot. stężenia Hgb do 24 tyg. RCT APPLY-PNH

Punkt końcowy		IPT, N=62	C5i, N=35	MD [95% CI]*	Wartość p*
Zmiana stężenia Hgb po 24 tyg. względem wartości wyjściowych [g/dl]	średnia* [95% CI]	3,6 [3,3; 3,9]	-0,06 [-0,5; 0,3]	3,7 [3,2; 4,1]	<0,001
Średnie stężenie Hgb w ciągu 24 tyg. niezależnie od transfuzji [g/dl]	średnia (SD)	12,6 (1,4)	9,2 (1,4)	3,4 [2,82; 3,98]	<0,05

* wyliczone przez wnioskodawcę na podstawie wartości w publikacji referencyjnej badania
a) skorygowana średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów
C5i, inhibitory C5, tj. ekulizumab i rawulizumab; CI, przedział ufności; Hgb, hemoglobina; IPT, iptakopan; MD, średnia różnica

Leczenie IPT w porównaniu z kontynuacją terapii C5i wiązało się również z istotnie statystycznie wyższym prawdopodobieństwem **braku konieczności przeprowadzenia transfuzji krwi** w ciągu 24 tyg. terapii (RB=2,38; 95%CI: 1,67; 3,74; $p<0,05$). Między 2. a 24. tyg. badania kryteria uniknięcia przetoczeń krwi spełniło ponad 95% chorych w grupie IPT (59/62 pacjentów) oraz 40% chorych w grupie kontynuującej terapię C5i (14/35 pacjentów). Istotna statystycznie różnica między szacunkowymi odsetkami pacjentów, którzy nie otrzymali przetoczeń krwinek czerwonych lub nie spełniali kryteriów ww. przetoczeń w grupie leczonej IPT względem kontynuacji terapii C5i wynosiła 69 punktów procentowych (95%CI: 51; 84; $p<0,001$). Szczegóły znajdują się na rysunku poniżej.



Rysunek 6. Szacunkowy odsetek pacjentów bez konieczności przeprowadzenia transfuzji krwi, do 24 tyg. RCT APPLY-PNH

Wykres pochodzi z Peffault de Latour 2024. Szacunkowe proporcje obliczono przy użyciu modelu regresji logistycznej z korektą dla wyjściowych współzmiennych.

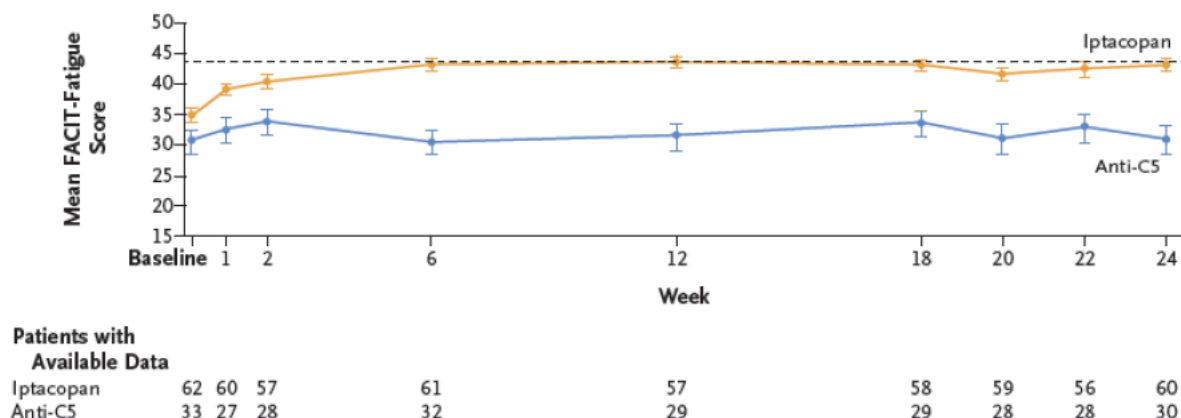
W zakresie **redukcji liczby retikulocytów czy poziomu bilirubiny całkowitej** odnotowano również istotne statystycznie zmiany na korzyść dla terapii IPT w porównaniu do C5i, w trakcie 24 tyg. leczenia (odpowiednio MD=-116,2 x10⁹ l [95%CI: -132,0; -100,3], $p<0,001$ oraz MD=-18,4 μmol/l [95%CI: -28,11; -8,69], $p<0,05$).

W przypadku **zmiany poziomu LDH** nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w 24 tyg. badania między grupą leczoną IPT a grupą kontrolną C5i ($p>0,05$).

Należy dodać, że terapia IPT wiązała się z niższym skorygowanym rocznym **wskaźnikiem przełomów hemolitycznych** w porównaniu do grupy kontrolnej C5i. U 2/62 pacjentów, którzy otrzymali IPT wystąpiły kliniczne przełomy hemolityczne vs 6/35 pacjentów, którzy otrzymali C5i (RR=0,19; 95%CI: 0,05; 0,77, $p<0,05$). Nie odnotowano jednak istotnych statystycznie ($p=0,32$) różnic w zakresie skorygowanego rocznego wskaźnika **poważnych zdarzeń naczyniowych**. W grupie IPT doszło do jednego poważnego zdarzenia naczyniowego, tj. przejściowego ataku niedokrwiennego.

W zakresie oceny jakości życia badanych, przedstawiono wyniki dla zmiany nasilenia zmęczenia według FACIT-Fatigue oraz wyniki kwestionariusza jakości życia związanej ze stanem zdrowia EORTC QLQ-C30 i globalnego wrażenia ciężkości zmęczenia pacjenta PGIS.

Wykazano, że zastosowanie IPT w porównaniu do kontynuacji terapii C5i wiąże się z istotnie statystycznie niższym nasileniem zmęczenia w skali FACIT-Fatigue, w ciągu 24 tyg. terapii (MD=8,3 pkt, 95%CI: 5,3; 11,3, $p<0,001$). Szczegółowy rozkład średnich wartości punktowych do 24 tyg. badania znajduje się na rysunku poniżej.



Rysunek 7. Średni wynik oceny nasilenia zmęczenia wg FACIT-Fatigue, do 24 tyg. RCT APPLY-PNH

Wykres pochodzi z Peffault de Latour 2024.

Średni wynik FACIT-Fatigue wzrósł po leczeniu IPT w 1. tyg., osiągnął plateau w 6. tyg i osiągnął średni wynik odnotowywany w zdrowej ogólnej populacji USA, wynoszący 43,6 pkt (oznaczony linią przerywaną).

Podobnie jak w badaniu APPOINT-PNH, oceniano jakość życia badanych z wykorzystaniem kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (Risitano 2023), gdzie analizy skupiały się na podskalach fizycznych i funkcjonowaniu w zakresie pełnionych ról oraz na podskalach objawów oceniających zmęczenie i duszność. Odsetek pacjentów, u których nastąpiła znacząca zmiana dla pacjenta oceniano przy użyciu progów opartych na kotwicach. Zakresy wartości progowych dla poszczególnych podskali oparto na ocenie empirycznej funkcji rozkładu skumulowanego wyników według poziomów wartości kotwiczących i wykorzystano wartości mediany wizyt jako reprezentatywne poziomy w celu określenia zakresu na jakim oparto obliczenia uzyskanych wartości progowych. W zakresie podskali fizycznej i pełnienia ról była to zmiana o 18 pkt, w zakresie zmęczenia i duszności odpowiednio redukcja wyniku o 20 i 21 punktów.

Wykazano, że zastosowanie IPT w porównaniu do kontynuacji leczenia C5i wiąże się z istotnie statystycznie ($p<0,05$) wyższym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie w kwestionariuszu EORTC-QLQ C30 w zakresie wszystkich analizowanych podskali (fizycznej, pełnienia ról, zmęczenia i duszności) w 24 tyg. badania. Największą zmianę odnotowano w zakresie komponenty fizycznej (4,61 [95%CI: 3,19; 7,22]; $p<0,05$), jednak przedział ufności w przypadku tego wyniku był również najszerszy, w stosunku do pozostałych podskali EORTC-QLQ C30. Szczegółowe wyniki znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 17. Jakość życia w badaniu APPLY-PNH: odpowiedź na leczenie w 4 podskalach EORTC-QLQ C30

Punkty końcowe		Zakotwiczone progi wartości zmiany ^a [pkt]	IPT, N=62 (średni % ^b [zakres])	C5i, N=35 (średni % ^b [zakres])	Wskaźnik (ang. ratio) [95% CI], p
Odpowiedź na leczenie wg EORTC-QLQ C30	podskala fizyczna	18	40 (32-48)	9 (5-13)	4,61 [3,19; 7,22]; $p<0,05$
	podskala pełnienie ról	18	39 (31-47)	15 (10-20)	2,63 [2,12; 3,40]; $p<0,05$
	podskala zmęczenia	-20	46 (34-59)	14 (9-19)	3,57 [2,81; 4,71]; $p<0,05$
	podskala duszności	-21	46 (38-54)	20 (14-27)	2,26 [1,89; 2,82]; $p<0,05$

a) Progi analizy respondentów określono dla wszystkich 4 podskal przy użyciu kombinacji kotwiczących (ang. anchor), w tym Patient Global Impression of Severity, w celu określenia znaczących wartości progowych dla zmian dla każdej podskali. Zakresy wartości progowych dla poszczególnych podskal oparto na ocenie empirycznej funkcji rozkładu skumulowanego (eCDF) wyników według poziomów wartości kotwiczących i wykorzystano wartości mediany wizyt jako reprezentatywne poziomy w celu określenia zakresu na jakim oparto obliczenia uzyskanych wartości progowych.

b) Średnie odsetki z dni 126, 140, 154 i 168 badania.

C5i, inhibitory C5 (ekulizumab/rawulizumab); CI, przedział ufności; EORTC-QLQ C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; IPT, iptakopan

Faza przedłużona RCT APPLY-PNH do kolejnych 24 tyg. (NCT04558918)

Wyniki fazy przedłużonej obejmują dane zbierane od pacjentów leczonych IPT lub C5i do 336 dnia badania (tj. 48 tyg.). Korzyści kliniczne ze stosowania IPT w populacji pacjentów z PNH w pierwszych 24 tyg. fazy randomizowanej badania APPLY-PNH utrzymywały się przez kolejne 24 tyg., tj. w ww. fazie przedłużonej (IPT → IPT, n=62). Pacjenci zrandomizowani wcześniej do grupy otrzymującej C5i, którzy zmienili leczenie na IPT w 24-tyg. fazie przedłużonej (C5i → IPT, n=34), uzyskali podobne korzyści kliniczne.

Tabela 18. Kluczowe wyniki z zakresu skuteczności klinicznej IPT w fazie przedłużonej (do 48 tyg.) RCT APPLY-PNH

Punkty końcowe	IPT → IPT ^a , N=62	C5i → IPT ^b , N=34
Pacjenci ze wzrostem stężenia Hgb o ≥ 2 g/dl względem wartości wyjściowych, n (%)	54 (86)	25 (72)
Pacjenci ze stężeniem Hgb ≥ 12 g/dl, n (%)	42 (68)	20 (59)
Pacjenci niewymagający przeprowadzenia transfuzji krwi od 1 dnia terapii, n (%)	51 (82)	31 (91)
Pacjenci niewymagający przeprowadzenia transfuzji krwi od 14 dnia terapii IPT, n (%)	57 (92°)	32 (94)
Zmiana stężenia Hgb względem wartości wyjściowej, średnia [95% CI] (g/dl)	3,35 [3,04; 3,67]	3,36 [2,94; 3,79]
	skorygowana MD=-0,01 [-0,53; 0,51], p>0,05	
Zmiana nasilenia zmęczenia w skali FACIT-Fatigue względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] (pkt)	9,80 [8,04; 11,56]	10,96 [8,58; 13,34]
	skorygowana MD=-1,17 [-4,01; 1,68], p>0,05	
Skorygowany roczny wskaźnik klinicznych przełomów hemolitycznych [95% CI]	0,11 [0,05; 0,23], N=96 [wszyscy pacjenci leczeni IPT]	
Skorygowany roczny wskaźnik poważnych zdarzeń naczyniowych [95% CI]	0,04 [0,01; 0,13], N=96 [wszyscy pacjenci leczeni IPT]	
Zmiana bezwzględnej liczby retikulocytów względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] ($\times 10^9$ l)	-106,26 [-117,57; -94,96]	-107,95 [-123,18; -92,73]
	MD=1,69 [-16,86; 20,23], p>0,05	
Zmiana poziomu LDH względem wartości wyjściowych transformowana logarytmicznie, średnia geometryczna zmiana [95% CI] (Ln(ratio))	1,11 [1,02; 1,22]	0,99 [0,88; 1,11]
	1,12 [0,97; 1,30], p>0,05	

a) Pacjenci w grupie badanej otrzymywali IPT od dnia 1 do dnia 336 (48 tyg.).

b) Pacjenci w grupie kontrolnej otrzymywali IPT od dnia 169 do dnia 336 (tylko w fazie przedłużonej badania, 24 tyg.).

c) 93,5% w abstrakcie konferencyjnym Risitano i wsp. z dn. 2.11.2023 (data cut-off: 6.03.2023):

<https://ashpublications.org/blood/article/142/Supplement%201/571/502393/Factor-B-Inhibition-with-Oral-Iptacopan> [dostęp 28.03.2025]

C5i, inhibitory C5, tj. ekulizumab i rawulizumab; CI, przedział ufności; Hgb, hemoglobina; IPT, iptakopan; MD, różnice średnich

4.2.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa iptakopanu w populacji wcześniej leczonej C5i

RCT APPLY-PNH

Zarówno w fazie randomizowanej do 24 tyg., jak i w fazie przedłużonej (do 48 tyg.) badania APPLY-PNH nie odnotowano żadnych zgonów lub zdarzeń niepożądanych (AEs) prowadzących do przerwania leczenia iptakopaniem (IPT).

Faza randomizowana RCT APPLY-PNH do 24 tyg. (Peffault de Latour 2024)

Jakiegokolwiek AEs wystąpiły u 82% pacjentów leczonych IPT oraz u 80% pacjentów z grupy kontrolnej, a poważne AEs zgłaszano u 10% pacjentów, którzy otrzymywali IPT i u 14% pacjentów, którzy otrzymywali leczenie C5i. Wśród najczęściej zgłaszanych AEs w grupie wnioskowanej technologii były: ból głowy (16%), biegunka (15%) oraz zapalenie jamy nosowej i gardła (11%).

Nie zgłoszono żadnych zakażeń meningokokowych czy pneumokokowych, natomiast u 2 pacjentów wystąpiły ciężkie zakażenia wywołane przez *P. aeruginosa*, bakterię otoczkową: u jednego w grupie IPT – infekcja dróg moczowych oraz u jednego w grupie kontrolnej – bakteryjne zapalenie stawów prowadzące do posocznicy.

Jednak zastosowanie IPT w porównaniu z kontynuacją C5i w populacji pacjentów z PNH w ciągu 24 tyg. terapii, wiązało się z istotnie statystycznie (p<0,05):

- wyższym ryzykiem wystąpienia bólu głowy (16% vs 3%);
- niższym ryzykiem wystąpienia: przełomu hemolitycznego (3% vs 17%) czy COVID-19 (8% vs 26%).

Dla innych punktów końcowych dot. bezpieczeństwa terapii IPT nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między ocenianymi grupami.

Wśród ciężkich AEs w grupie IPT odnotowano po jednym przypadku: raka podstawnomórkowego, wzrostu poziomu fosfokinazy kreatynowej we krwi, zespołu mielodysplastycznego, odmiedniczkowego zapalenia nerek, dysfunkcji węzła zatokowego, przejściowego ataku niedokrwinnego, infekcji dróg moczowych oraz COVID-19. W grupie kontrolnej C5i odnotowano natomiast po jednym przypadku: ostrej niewydolności nerek, bakteryjnego zapalenia stawów, bilirubinuriny, przełomu hemolitycznego, hemolizy zewnątrznaczyniowej, zapalenia dysku międzykręgowego, żółtaczkę, grypy typu A, posocznicy oraz dwa przypadki COVID-19.

Tabela 19. Zdarzenia niepożądane do 24 tyg. RCT APPLY-PNH (faza randomizowana)

Zdarzenia niepożądane (AEs)	IPT, N=62 n (%)	C5i, N=35 n (%)	RR [95% CI] ^a	Wartość p ^a
AEs ogółem				
Jakiegolwiek AEs	51 (82)	28 (80)	1,03 [0,85; 1,31]	>0,05
AEs o łagodnym nasileniu	20 (32)	13 (37)	0,87 [0,50; 1,55]	>0,05
AEs o umiarkowanym nasileniu	28 (45)	12 (34)	1,32 [0,80; 2,30]	>0,05
AEs o poważnym nasileniu	3 (5)	3 (9)	0,56 [0,14; 2,36]	>0,05
Ciężkie AEs	6 (10)	5 (14)	0,68 [0,24; 1,98]	>0,05
AEs prowadzące do przerwania leczenia	0	0	-	-
Zgony	0	0	-	-
Poszczególne AEs (u co najmniej 5% pacjentów w którejkolwiek z grup)				
Ból głowy	10 (16)	1 (3)	5,65 [1,01; 33,71]	<0,05
Biegunka	9 (15)	2 (6)	2,54 [0,67; 10,15]	>0,05
Zapalenie jamy nosowej i gardła	7 (11)	2 (6)	1,98 [0,50; 8,15]	>0,05
Nudności	6 (10)	1 (3)	3,39 [0,57; 21,11]	>0,05
Ból stawów	5 (8)	1 (3)	2,82 [0,47; 17,96]	>0,05
COVID-19	5 (8)	9 (26)	0,31 [0,12; 0,83]	<0,05
Infekcja dróg moczowych	5 (8)	1 (3)	2,82 [0,47; 17,96]	>0,05
Ból brzucha	4 (6)	1 (3)	2,26 [0,36; 14,80]	>0,05
Wzrost poziomu dehydrogenazy mleczanowej	4 (6)	3 (9)	0,75 [1,20; 2,90]	>0,05
Zawroty głowy	4 (6)	0 (0)	Peto OR=5,03 [0,63; 39,97]	>0,05
Infekcja górnych dróg oddechowych	2 (3)	3 (9)	0,38 [0,08; 1,82]	>0,05
Przełom hemolityczny	2 (3)	6 (17)	0,19 [0,05; 0,77]	<0,05
Ból pleców	3 (5)	2 (6)	0,85 [0,18; 4,13]	>0,05
Gorączka	2 (3)	3 (9)	0,38 [0,08; 1,82]	>0,05
Zapalenie zatok	2 (3)	3 (9)	0,38 [0,08; 1,82]	>0,05
Hemoliza zewnątrznaczyniowa	0 (0)	2 (6)	Peto OR=0,06 [0,003; 1,11]	>0,05

a) Obliczone przez wnioskodawcę na podstawie danych z referencji.

n – liczba pacjentów z danym AEs

AEs, zdarzenia niepożądane; C5i, inhibitory C5, tj. ekulizumab i rawulizumab; CI, przedział ufności; IPT, iptakopan; OR, iloraz szans; RR, ryzyko względne

Faza przedłużona RCT APPLY-PNH do kolejnych 24 tyg. (NCT04558918)

Zdarzenia niepożądane (AEs) w grupie leczonej IPT zgłaszano od pierwszej dawki badanego leku do końca leczenia objętego badaniem plus 30 kolejnych dni. W fazie przedłużonej badania APPLY-PNH, profil

bezpieczeństwa w populacji pacjentów, którzy w fazie randomizowanej stosowali C5i a następnie IPT (C5i → IPT), był spójny z profilem bezpieczeństwa u pacjentów leczonych IPT przez obie fazy (IPT → IPT).

Jak wspomniano wcześniej, w trakcie badania nie odnotowano żadnego zgonu. Nieciężkie AEs wystąpiły u ponad 69% pacjentów leczonych cały czas IPT (IPT → IPT) oraz u prawie 65% pacjentów leczonych najpierw C5i lub IPT a następnie tylko IPT (IPT → IPT oraz C5i → IPT). Do najczęściej obserwowanych AEs w obu grupach należały: infekcja COVID-19, ból głowy, biegunka, zapalenie jamy nosowej i gardła, nudności. Ciężkie AEs odnotowano u 14,5% pacjentów leczonych cały czas IPT i u 13,5% pacjentów leczonych najpierw C5i a następnie IPT. Poszczególne ciężkie AEs występowały u pojedynczych pacjentów z każdej z grup. Szczegółowe informacje podano w tabeli poniżej.

Tabela 20. Zdarzenia niepożądane do 48 tyg. RCT APPLY-PNH (faza randomizowana + faza przedłużona)

Zdarzenia niepożądane (AEs)	IPT → IPT, N=62	IPT → IPT oraz C5i → IPT, N=96
	n (%)	n (%)
Nieciężkie AEs		
Ogółem	43 (69)	62 (65)
Przełom hemolityczny	6 (10)	7 (7)
Trombocytopenia	3 (5)	5 (5)
Ból brzucha	5 (8)	5 (5)
Biegunka	10 (16)	12 (13)
Wymioty	2 (3)	5 (5)
Nudności	8 (13)	11 (11)
Gorączka	4 (6)	5 (5)
COVID-19	17 (27)	25 (26)
Zapalenie jamy nosowej i gardła	9 (15)	12 (13)
Infekcja dróg moczowych	7 (11)	7 (7)
Wzrost poziomu dehydrogenazy mleczanowej	6 (10)	6 (6)
Ból stawów	7 (11)	7 (7)
Zawroty głowy	4 (6)	4 (4)
Ból głowy	12 (19)	14 (15)
Bezsenna	4 (6)	4 (4)
Nadciśnienie tętnicze	4 (6)	6 (6)
Ciężkie AEs		
Ogółem	6 (14,5)	13 (13,5)
Dysfunkcja węzła zatokowego	1 (1,6)	1 (1)
Kamica trzustkowa	0 (0)	1 (1)
Zakrzepica żyły wrotnej	0 (0)	1 (1)
COVID-19	1 (1,6)	1 (1)
Zapalenie tkanki łącznej	1 (1,6)	1 (1)
Odmiedniczkowe zapalenie nerek	1 (1,6)	1 (1)
Posocznica	1 (1,6)	1 (1)
Zakażenie ogólnoustrojowe	0 (0)	1 (1)
Infekcja dróg moczowych wywołana <i>Pseudomonas</i>	1 (1,6)	1 (1)
Obniżenie liczby płytek krwi	0 (0)	1 (1)
Rabdomioliza	1 (1,6)	1 (1)
Rak podstawnomórkowy	1 (1,6)	1 (1)
Zespół mielodysplastyczny	1 (1,6)	1 (1)
Przebiegi atak niedokrwienny	1 (1,6)	1 (1)
Cysta jajnika	1 (1,6)	1 (1)

4.2.1.5. Wyniki porównania pośredniego MAIC dla iptakopanu i C5i w populacji wcześniej nieleczonej C5i

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących stosowanie IPT względem ECU i RAW, zatem porównanie efektów stosowania ww. interwencji wnioskodawca przedstawił na podstawie porównań pośrednich z dopasowaniem populacji (ang. matching-adjusted indirect comparison; MAIC), dostarczonych przez Wnioskodawcę, tj. publikacja Eversana 2024b.

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text block]

4.2.1.6. **Wyniki porównania pośredniego MAIC dla iptakopanu i pegcetakoplanu w populacji wcześniej leczonej C5i**

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących stosowanie iptakopanu względem pegcetakoplanu w populacji pacjentów z PNH wcześniej leczonych inhibitorami C5 (ekulizumabem i/lub rawulizumabem), zatem porównanie efektów stosowania ww. interwencji przedstawiono na podstawie porównań pośrednich z dopasowaniem populacji (ang. *matching-adjusted indirect comparison*; MAIC), dostarczonych przez Wnioskodawcę, tj. publikacja Eversana 2024a.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa dla iptakopanu wg ChPL Fabhalta

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: zakażenie górnych dróg oddechowych (18,9%), ból głowy (18,3%) i biegunka (11,0%). Najczęściej zgłaszanym ciężkim działaniem niepożądanym było zakażenie układu moczowego (1,2%).

Lista działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym

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

Poniżej przedstawiono działania niepożądane zakwalifikowane jako bardzo częste lub częste w przypadku leczenia produktem Fabhalta. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono począwszy od najcięższych.

Tabela 24. Częste działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych iptakopaniem wg ChPL Fabhalta

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane	Kategoria częstości występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenie górnych dróg oddechowych ¹	bardzo często
	zakażenie układu moczowego ²	często
	zapalenie oskrzeli ³	często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	zmniejszenie liczby płytek krwi	często
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy ⁴	bardzo często
	zawroty głowy	często
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka	bardzo często
	ból brzucha ⁵	często
	nudności	często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból stawów	często

¹ Zakażenie górnych dróg oddechowych obejmuje następujące preferowane terminy: grypa, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie gardła, nieżyt nosa, zapalenie zatok i zakażenie górnych dróg oddechowych.

² Zakażenie układu moczowego obejmuje następujące preferowane terminy: zakażenie układu moczowego i zapalenie pęcherza spowodowane przez bakterie *Escherichia*.

³ Zapalenie oskrzeli obejmuje następujące preferowane terminy: zapalenie oskrzeli, zapalenie oskrzeli wywołane przez bakterie *Haemophilus* i bakteryjne zapalenie oskrzeli.

⁴ Ból głowy obejmuje następujące preferowane terminy: ból głowy i uczucie dyskomfortu w obrębie głowy.

⁵ Ból brzucha obejmuje następujące preferowane terminy: ból brzucha, ból w górnej części brzucha, tkliwość dotykowa brzucha i uczucie dyskomfortu w brzuchu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zmniejszenie liczby płytek krwi

Zdarzenia dotyczące zmniejszenia liczby płytek krwi zgłoszono u 12/164 (7%) uczestniczących w badaniu pacjentów z PNH. W tej grupie po 5 pacjentów zgłosiło zdarzenia o nasileniu łagodnym i umiarkowanym, a 2 – zdarzenia o nasileniu ciężkim. U pacjentów ze zdarzeniami o nasileniu ciężkim jednocześnie występowały przeciwciała przeciwplatekcyjne lub idiopatyczna aplazja szpiku kostnego ze współistniejącą małopłytkowością. Zdarzenia miały początek w ciągu pierwszych 2 miesięcy leczenia iptakopaniem u 7/12 pacjentów oraz po dłuższej ekspozycji (111 do 951 dni) u 5/12 pacjentów. W chwili zamknięcia bazy danych u 7 (58%) pacjentów zdarzenia te ustąpiły lub były w trakcie ustępowania, a leczenie iptakopaniem cały czas kontynuowano u wszystkich pacjentów.

Zakażenia

W badaniach klinicznych nad PNH jeden pacjent z grupy 164 badanych (0,6%) zgłosił wystąpienie ciężkiego bakteryjnego zapalenia płuc podczas leczenia iptakopanem; pacjent był wcześniej zaszczepiony przeciwko *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* typu B. Zapalenie to ustąpiło po leczeniu antybiotykami z jednoczesną kontynuacją leczenia iptakopanem.

Zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi i zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi

U pacjentów leczonych iptakopanem w dawce 200 mg dwa razy na dobę w ramach badań klinicznych nad PNH w 6 miesięcy terapii obserwowano średnie zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL cholesterolu o około 0,7 mmol/l względem wartości początkowych. Średnie wartości mieściły się w granicach normy. Zaobserwowano zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, zwłaszcza rozkurczowego ciśnienia krwi (ang. diastolic blood pressure, DBP) (średnie zwiększenie o 4,7 mmHg w 6 miesięcy). Średnia wartość DBP nie przekroczyła 80 mmHg. Zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL-C i wartości DBP korelowało ze zwiększeniem stężenia hemoglobiny (zmniejszenie niedokrwistości) u pacjentów z PNH.

Zmniejszenie częstości akcji serca

U pacjentów leczonych iptakopanem w dawce 200 mg dwa razy na dobę w ramach badań klinicznych nad PNH po 6 miesiącach terapii obserwowano średnie zmniejszenie częstości akcji serca o około 5 uderzeń na minutę (średnia: 68 uderzeń na minutę).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciężkie zakażenia wywołane przez bakterie otoczkowe

Stosowanie inhibitorów układu dopełniacza, takich jak iptakopan, może predysponować pacjentów do wystąpienia ciężkich, zagrażających życiu lub powodujących zgon zakażeń wywołanych przez bakterie otoczkowe. Aby zmniejszyć ryzyko zakażenia wszyscy pacjenci muszą być zaszczepieni przeciwko bakteriom otoczkowym, w tym *Neisseria meningitidis* i *Streptococcus pneumoniae*. Zaleca się zaszczepienie pacjentów przeciwko *Haemophilus influenzae* typu B, jeśli szczepionka ta jest dostępna. Osoby z fachowego personelu medycznego powinny zapoznać się z lokalnie obowiązującymi zaleceniami dotyczącymi szczepień. Szczepionki należy podać co najmniej 2 tygodnie przed podaniem pierwszej dawki iptakopanu. Jeśli leczenie musi rozpocząć się przed wykonaniem szczepienia, pacjentów należy zaszczepić tak szybko, jak to możliwe i zastosować profilaktykę przeciwbakteryjną aż do upływu 2 tygodni po podaniu szczepienia. W razie konieczności pacjenci mogą zostać ponownie zaszczepieni zgodnie z lokalnie obowiązującymi zaleceniami dotyczącymi szczepień. Szczepienie zmniejsza, ale nie eliminuje ryzyka poważnego zakażenia. Ciężkie zakażenie może szybko stać się zakażeniem zagrażającym życiu lub zakażeniem powodującym zgon, jeśli nie zostanie wcześniej rozpoznane i leczone. Należy poinformować pacjentów o wczesnych przedmiotowych i podmiotowych objawach ciężkiego zakażenia i monitorować ich pod tym kątem. Pacjentów należy natychmiast poddać ocenie i leczyć w przypadku podejrzenia zakażenia. Można rozważyć stosowanie iptakopanu podczas leczenia ciężkiego zakażenia po dokonaniu oceny zagrożeń i korzyści.

Laboratoryjna kontrola PNH

Pacjentów z PNH otrzymujących iptakopan należy regularnie kontrolować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów hemolizy, w tym oznaczać aktywność dehydrogenazy mleczanowej (ang. lactate dehydrogenase, LDH).

Kontrola objawów PNH po zakończeniu leczenia

Jeśli konieczne jest zakończenie leczenia, pacjentów należy bardzo dokładnie kontrolować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów hemolizy przez co najmniej 2 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki. Do tych objawów przedmiotowych i podmiotowych należą między innymi: zwiększona aktywność LDH wraz z nagłym zmniejszeniem stężenia hemoglobiny lub wielkości klonu PNH, uczucie zmęczenia, hemoglobinuria, ból brzucha, duszność, zaburzenia połykania, zaburzenia erekcji lub ciężkie niepożądane zdarzenia naczyniowe (ang. major adverse vascular events, MAVE), w tym zakrzepica żył lub tętnic. Jeśli zakończenie leczenia jest konieczne, należy rozważyć zastosowanie alternatywnej terapii. Jeśli po odstawieniu iptakopanu wystąpi hemoliza, należy rozważyć wznowienie leczenia.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA

W ramach wyszukiwania informacji dot. bezpieczeństwa produktu leczniczego Fabhalta przejrano strony internetowe instytucji URPL, EMA oraz FDA. Nie odnaleziono informacji o działaniach niepożądanych innych, niż przedstawione w ChPL.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie WHO

Na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii iptakopanem. Na dzień 04.03.2025 r. zgłoszono 260 działań niepożądanych. Większość zgłoszeń (88%) pochodziła z regionu amerykańskiego, 11% stanowiły zgłoszenia z terenu Europy i 1% z Azji. Dla 69% zgłoszeń nie podano wieku pacjentów; podobna liczba zgłoszeń dotyczyła chorych w grupach wiekowych 18-44 i 45-64 lat (odpowiednio 12% i 11%). Więcej działań niepożądanych zgłoszono u kobiet (52%) niż u mężczyzn (36%); 12% zgłoszeń nie zawierało informacji o płci pacjenta.

Poniżej przedstawiono najczęściej ($\geq 5\%$) raportowane działania niepożądane wg WHO. Największy odsetek dotyczył kategorii: zaburzeń żołądkowo-jelitowych (14%), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń układu nerwowego (po 13%), nieprawidłowych parametrów biochemicznych (11%) oraz zakażeń i zarażeń pasożytniczych (10%).

Tabela 25. Zestawienie wybranych działań niepożądanych po zastosowaniu iptakopanu wg WHO

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	83 (14%)
biegunka	29
nudności	26
dyskomfort w obrębie brzucha	9
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	78 (13%)
zmęczenie	34
ból	10
astenia	9
Zaburzenia układu nerwowego	74 (13%)
ból głowy	46
zawroty głowy	12
zaburzenia poznawcze, tzw. „mgła mózgowa”	5
Nieprawidłowe parametry biochemiczne	66 (11%)
obniżenie poziomu hemoglobiny	15
obniżenie liczby płytek krwi	14
zwiększenie stężenia cholesterolu w osoczu krwi	10
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	60 (10%)
zapalenie nosogardła	14
COVID-19	7
zakażenie dróg moczowych	5
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	41 (7%)
nieprawidłowości związane z pominięciem dawki leku	12
stosowanie niezgodne z zaleceniami	10
upadek	2
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	30 (5%)
artralgia	7
ból pleców	6
mialgia	6

Źródło: baza VigiAccess (<https://www.vigiaccess.org/>), data odczytu: 04.03.2025

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Fabhalta (iptakopan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), w ramach programu lekowego.

Wnioskodawca przedstawił analizę użyteczności kosztów. W modelu porównano:

- stosowanie iptakopanu (IPT) ze stosowaniem inhibitorów C5 (C5i), tj.
 - ekulizumabu (EKU) lub
 - rawulizumabu (RAW),w populacji pacjentów rozpoczynających leczenie (I linia leczenia w ramach programu B.96) oraz
- stosowanie iptakopanu
 - ze stosowaniem pegcetakoplanu (PEG),
 - z kontynuacją terapii ekulizumabem,
 - z kontynuacją terapii rawulizumabem,w populacji pacjentów, u których w trakcie terapii C5i wystąpiła anemia.

Perspektywa NFZ (tożsama ze wspólną), dożywotni horyzont czasowy (50-letni). Model Markowa wnioskodawcy uwzględnia

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna na podstawie badań APPOINT-PNH, APPLY-PNH, APPEX i PEGASUS. Uwzględniono koszty leków i ich podania, monitorowania oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. Użyteczności w analizie podstawowej na podstawie badań APPLY-PNH i APPOINT-PNH.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 26. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy – populacja pacjentów rozpoczynających leczenie

Kategoria	IPT	EKU	RAW
Koszt leczenia [zł]			
Efekt [QALY]	16,03	14,78	14,76
Koszt inkrementalny [zł]	-		
Efekt inkrementalny [QALY]	-	1,25	1,26
ICUR [zł/QALY]	-	bez RSS: 5 915 698	bez RSS: 6 092 334

Stosowanie IPT w miejsce EKU lub RAW, w populacji pacjentów rozpoczynających leczenie, jest droższe bez uwzględniania zaproponowanego RSS i wiąże się z większymi efektami zdrowotnymi. Oszacowany ICUR wyniósł odpowiednio 5,92 i 6,09 mln zł. Uwzględnienie zaproponowanego RSS powoduje,

Aktualna wysokość progu użyteczności kosztowej to 217 641 zł/QALY.

Tabela 27. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy – populacja pacjentów z anemią w trakcie leczenia C5i

Kategoria	IPT	kontynuacja EKU	kontynuacja RAW	PEG
Koszt leczenia [zł]				
Efekt [QALY]	14,33	12,33	12,33	14,31
Koszt inkrementalny [zł]	-			
Efekt inkrementalny [QALY]	-	2,00	2,00	0,02
ICUR [zł/QALY]	-	bez RSS: 4 370 197	bez RSS: 4 602 283	bez RSS: 59 191 577

Stosowanie IPT w miejsce kontynuacji EKU, kontynuacji RAW lub terapii PEG, w populacji pacjentów z anemią w trakcie leczenia C5i, jest droższe bez uwzględniania zaproponowanego RSS i wiąże się z większymi efektami zdrowotnymi. Oszacowany ICUR wyniósł odpowiednio 4,37, 4,60 oraz 59 mln zł. Uwzględnienie zaproponowanego RSS powoduje,

Aktualna wysokość progu użyteczności kosztowej to 217 641 zł/QALY.

Analitycy Agencji sprawdzili RSS obowiązujące dla komparatorów i przeprowadzili obliczenia własne (patrz rozdział 5.3.4 Obliczenia własne Agencji).

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Progowe ceny zbytu netto leku Fabhalta, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowany w analizie podstawowej, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wg wnioskodawcy zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 28. Progowe ceny zbytu netto leku Fabhalta wg wnioskodawcy

Populacja pacjentów rozpoczynających leczenie		
-	EKU	RAW
-		
Populacja pacjentów z anemią w trakcie leczenia C5i		
kontynuacja EKU	kontynuacja RAW	PEG

W opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR, ponieważ badanie RCT dowodzące wyższości wnioskowanej technologii przedstawiono jedynie dla populacji z anemią w trakcie leczenia C5i – wyższości takiej nie udowodniono w badaniu RCT w przypadku pacjentów rozpoczynających leczenie. W opinii wnioskodawcy nie zachodzą ww. okoliczności, ponieważ wyższość wykazano w jednej z wnioskowanych populacji. Analitycy Agencji zwracają uwagę, że wyższość wskazaną w art. 13 ust. 3 UoR należy zawsze rozumieć w odniesieniu do konkretnej populacji zdefiniowanej w badaniu RCT. Nie można mówić o wyższości danej technologii bez jednoczesnego określenia w jakiej populacji i względem jakich innych technologii została wykazana. W skrajnym przypadku podejście wnioskodawcy prowadziłoby do uznania, że wykazanie wyższości w jednej populacji automatycznie pozwala uznać wyższość we wszystkich innych populacjach, mimo braku dowodów klinicznych.

Na prośbę analityków Agencji wnioskodawca oszacował cenę wynikającą z art. 13 ust. 3. Wnioskodawca nie załączył jednak modelu pozwalającego zweryfikować obliczenia wnioskodawcy. Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne (patrz rozdział 5.3.4 Obliczenia własne Agencji).

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Analiza wrażliwości prawidłowa,

W analizie deterministycznej przetestowano

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 29. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywności (50-letni)
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, 3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

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

Wnioskodawca wskazuje, że najważniejszym ograniczeniem analizy jest ograniczona dostępność dowodów naukowych najwyższej wiarygodności dotyczących porównania wnioskowanej technologii z głównymi komparatorami (inhibitorami C5 w I linii leczenia oraz PEG wśród pacjentów z anemią w trakcie leczenia inhibitorem C5). Inne ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę to brak długookresowych badań potwierdzających długoterminową skuteczność wnioskowanej technologii w okresie stosowania powyżej 1 roku oraz ograniczona liczba danych dotyczących pacjentów z PNH umożliwiających wiarygodne modelowanie.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

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

5.3.3. Ocena walidacji

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

Wnioskodawca nie odnalazł analiz umożliwiających przeprowadzenie walidacji zewnętrznej. Wnioskodawca odnalazł dwie inne analizy ekonomiczne, w tym jedną przedstawiającą wyniki tego samego modelu w warunkach brytyjskich. Druga analiza (Ito 2023) porównywała stosowanie IPT z kontynuacją leczenia C5i – w analizie oszacowano, że stosowanie IPT wiąże się z inkrementalnym efektem zdrowotnym na poziomie 2,1 QALY, co wydaje się spójne z analizą przedstawioną przez wnioskodawcę.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji sprawdzili RSS obowiązujące dla komparatorów.

Dodatkowo analitycy Agencji oszacowali ceny progowe uwzględniające oraz oszacowali cenę wynikającą z art. 13 ust. 3 UoR.

Tabela 30. Wyniki analizy podstawowej AOTMiT – populacja pacjentów rozpoczynających leczenie

Kategoria	IPT	EKU	RAW
Koszt leczenia [zł]			
Efekt [QALY]	16,03	14,78	14,76
Koszt inkrementalny [zł]	-		
Efekt inkrementalny [QALY]	-	1,25	1,26
ICUR [zł/QALY]	-		

Stosowanie IPT w miejsce EKU lub RAW, w populacji pacjentów rozpoczynających leczenie,

Aktualna wysokość progu użyteczności kosztowej to 217 641 zł/QALY.

Tabela 31. Wyniki analizy podstawowej AOTMiT – populacja pacjentów z anemią w trakcie leczenia C5i

Kategoria	IPT	kontynuacja EKU	kontynuacja RAW	PEG
Koszt leczenia [zł]				
Efekt [QALY]	14,33	12,33	12,33	14,31
Koszt inkrementalny [zł]	-			
Efekt inkrementalny [QALY]	-	2,00	2,00	0,02
ICUR [zł/QALY]	-			

Stosowanie IPT w miejsce kontynuacji EKU, kontynuacji RAW lub terapii PEG, w populacji pacjentów z anemią w trakcie leczenia C5i,

Aktualna wysokość progu użyteczności kosztowej to 217 641 zł/QALY.

Progowe ceny zbytu netto leku Fabhalta, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowany w analizie podstawowej, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wg AOTMiT zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 32. Progowe ceny zbytu netto leku Fabhalta wg AOTMiT

Populacja pacjentów rozpoczynających leczenie		
-	EKU	RAW
-		
Populacja pacjentów z anemią w trakcie leczenia C5i		
kontynuacja EKU	kontynuacja RAW	PEG

W opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR, ponieważ badanie RCT dowodzące wyższości wnioskowanej technologii przedstawiono jedynie dla populacji z anemią w trakcie leczenia C5i – wyższości takiej nie udowodniono w badaniu RCT w przypadku pacjentów rozpoczynających leczenie. W opinii wnioskodawcy nie zachodzą ww. okoliczności, ponieważ wyższość wykazano w jednej z wnioskowanych populacji. Analitycy Agencji zwracają uwagę, że wyższość wskazaną w art. 13 ust. 3 UoR należy zawsze rozumieć w odniesieniu do konkretnej populacji zdefiniowanej w badaniu RCT. Nie można mówić o wyższości danej technologii bez jednoczesnego określenia w jakiej populacji i względem jakich innych technologii została wykazana. W skrajnym przypadku podejście wnioskodawcy prowadziłoby do uznania, że wykazanie wyższości w jednej populacji automatycznie pozwala uznać wyższość we wszystkich innych populacjach, mimo braku dowodów klinicznych.

Na podstawie modelu wnioskodawcy analitycy Agencji oszacowali cenę wynikającą z art. 13 ust. 3 UoR

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem przeprowadzonej analizy było określenie prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Fabhalta (iptakopan) w monoterapii PNH.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Liczebność populacji docelowej dla leku Fabhalta, uwzględniając wnioskowane wskazanie, tj. chorych na PNH, oparto na:

- liczbie pacjentów włączonych do programu lekowego B.96 oraz kontynuujących to leczenie w latach 2018-2023 (w tym pacjentów z niedokrwistością);
- określonych na podstawie danych sprawozdanych przez NFZ: liczby pacjentów rozpoczynających rokrocznie leczenie I linii w ramach programu B.96 oraz ryzyka dyskontynuacji leczenia;

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]

Udziały

W wariantcie podstawowym analizy, zgodnie z prognozami Wnioskodawcy przyjęto, że w pierwszym roku od rozpoczęcia finansowania udział iptakopanu wśród pacjentów, którzy rozpoczynaliby leczenie ekulizumabem albo rawulizumabem (I linia leczenia) lub pegcetakoplanem (chorzy z anemią, w trakcie leczenia inhibitorami C5) wyniesie [REDACTED] natomiast w kolejnych latach [REDACTED]

W grupie pacjentów z anemią, którzy pomimo dostępności pegcetakoplanu nie będą nim leczeni i będą kontynuować terapię inhibitorami C5, uwzględniono założenia przyjęte w analizie dot. pegcetakoplanu przedstawionej Agencji w procesie refundacyjnym, tj. wdrożenie pegcetakoplanu [REDACTED] pacjentów z nowo rozpoznaną niedokrwistością i stosujących inhibitor C5.

Koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono koszty interwencji (iptakopan) oraz koszty podania leków, monitorowania i kwalifikacji do leczenia, opieki standardowej, przetoczeń oraz leczenia zdarzeń niepożądanych, w tym przełomu hemolitycznego i przeładowania żelazem.

Koszt rocznej terapii IPT wynosi [REDACTED]. Z kolei koszt terapii [REDACTED]

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 33. Liczebność populacji wg wnioskodawcy

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

Tabela 34. Liczebność populacji pacjentów rozpoczynających leczenie iptakopanem z podziałem na zastępowane terapie – dane wnioskodawcy

Grupa	Zastępowana terapia	I rok	II rok
Pacjenci rozpoczynający I linię leczenia	ekulizumab		
	rawulizumab		
Pacjenci z anemią, leczeni inhibitorem C5	pegcetakoplan		
	kontynuacja terapii C5i		

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet – oszacowania wnioskodawcy [zł]

Wariant	Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Minimalny				
Prawdopodobny				
Maksymalny				
Scenariusz nowy				
Minimalny				
Prawdopodobny				
Maksymalny				
Koszty leku Fabhalta				
Minimalny				
Prawdopodobny				
Maksymalny				
Koszty inkrementalne				
Minimalny			1 692 973	5 203 122
Prawdopodobny			4 357 841	14 655 243
Maksymalny			11 645 007	40 108 482

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Fabhalta spowoduje wzrost wydatków NFZ o 4,36 mln zł w I roku i o 14,66 mln w II roku refundacji w wariantcie bez RSS.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 36. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wykonano analizę w horyzoncie 2-letnim.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla analizowanych scenariuszy.

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

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzone również, czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet i/lub w uzupełnieniu analiz. Poprawność działania modelu sprawdzono m.in. testując działanie zawartych sekwencji obliczeń oraz wprowadzając wartości zerowe. Nie odnaleziono błędów uniemożliwiających działanie modelu.

Należy podkreślić, że obecnie przedmiotem oceny Agencji są również produkty lecznicze zawierające stancje czynne: danikopan, który został zarejestrowany przez EMA jako lek do stosowania w skojarzeniu z rawulizumabem lub ekulizumabem u dorosłych pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią (PNH), u których występuje niedokrwistość hemolityczna oraz krowalimab, zarejestrowany w monoterapii do stosowania w leczeniu dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku ≥12 lat. Ewentualna przyszła refundacja danikopanu i/lub krowalimabu może mieć znaczący wpływ na strukturę rynku leków stosowanych w omawianym wskazaniu, a tym samym – na strukturę przyszłych wydatków NFZ.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Przeprowadzono 40 scenariuszów. Analiza wrażliwości

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

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

Tabela 37. Liczebność całkowita pacjentów leczonych w programie lekowym według wnioskodawcy i danych NFZ

Liczebność całkowita pacjentów leczonych w programie lekowym B.96						
	Dane wnioskodawcy			Dane NFZ		
	ekulizumab	rawulizumab	pegcetakoplan	ekulizumab	rawulizumab	pegcetakoplan
2022	64	-	-	64	-	-
2023				75	9	6
2024 ⁵				59	77	18

Wnioskodawca założył Dane NFZ wskazują na niższe tempo zastępowania ekulizumabu przez rawulizumab (refundowany od września 2023 roku). W pierwszej połowie 2024 roku wykazano proporcję 53,3% dla rawulizumabu, podczas gdy wnioskodawca przyjął,

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne uwzględniając oraz liczebność pacjentów leczonych w jego ramach.

⁵ Dane NFZ dot. 2024 roku obejmujące okres od 1 stycznia do 30 listopada 2024 [dane zawarte w piśmie Departamentu Gospodarki Lekami z 15 stycznia 2025, przedstawiającym opinię dot. wniosku złożonego przez Novartis Poland Sp. z o. o. o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto dla leku Fabhalta].

Tabela 38. Liczebność populacji wg wnioskodawcy

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

Tabela 39. Liczebność populacji pacjentów potencjalnie rozpoczynających leczenie iptakopanem z podziałem na zastępowane terapie – na podstawie danych NFZ

Grupa	Zastępowana terapia	I rok	II rok
Pacjenci rozpoczynający I linię leczenia	ekulizumab		
	rawulizumab		
Pacjenci z anemią, leczeni inhibitorem C5	pegcetakoplan		
	kontynuacja terapii C5i		
Suma			

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet – obliczenia własne Agencji

Wariant	Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Minimalny				
Prawdopodobny				
Maksymalny				
Scenariusz nowy				
Minimalny				
Prawdopodobny				
Maksymalny				
Koszty leku Fabhalta				
Minimalny				
Prawdopodobny				
Maksymalny				
Koszty inkrementalne				
Minimalny				
Prawdopodobny				
Maksymalny				

Zgodnie z obliczeniami analityków Agencji objęcie refundacją produktu leczniczego Fabhalta spowoduje

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie zgłoszono żadnych uwag do treści propozycji programu lekowego.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

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

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w dn. 19.03.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „Fabhalta” oraz „iptacopan”. Odnaleziono sześć opublikowanych rekomendacji refundacyjnych: australijską PBAC 2024, francuską HAS 2024, NICE 2024 (UK), kanadyjską CDA-AMC 2025, niemiecką G-Ba 2025 oraz szkocką SMC 2025. Holenderskie wytyczne refundacyjne są obecnie w trakcie opracowywania (Zorginstituut Nederland 2025⁶).

Wszystkie sześć rekomendacji było pozytywnych, w tym kanadyjska – pod warunkiem m.in. zapewnienia, że cena leku nie przekroczy kosztu dotychczas refundowanych terapii PNH. Uzasadnieniem dla wydania pozytywnych decyzji były wyniki badania klinicznego, w którym potwierdzono wyższą skuteczność iptakopanu w porównaniu ze stosowaniem inhibitorów C5 w omawianym wskazaniu. Francuski HAS oraz kanadyjski CDA-AMC zwracają dodatkowo uwagę na szereg ograniczeń dowodów klinicznych, m.in. na brak badań długofalowych oraz porównujących bezpośrednio iptakopan i pegcetakoplan.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 41. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Fabhalta (iptakopan)

Organizacja	Populacja	Treść i uzasadnienie
PBAC 2024 (Australia)	dorośli z PNH i resztkową niedokrwistością, utrzymującą się pomimo leczenia inhibitorem C5	Pozytywna rekomendacja Iptakopan jest rekomendowany w leczeniu dorosłych pacjentów z PNH wykazujących niezadowalającą odpowiedź na leczenie inhibitorem C5, tj. u których utrzymuje się resztkowa niedokrwistość. <i>Uzasadnienie</i> W badaniu klinicznym wykazano istotną poprawę (w zakresie podniesienia poziomu hemoglobiny o min. 2 g/dL oraz osiągnięcia poziomu hemoglobiny w wysokości minimum 12 g/dL) u pacjentów stosujących iptakopan w porównaniu do kontynuacji terapii C5i. Poprawa utrzymywała się także w 48 tygodniu obserwacji (po 24 tygodniach leczenia). Leczenie iptakopaniem, w porównaniu do leczenia C5i, było związane z istotnym statystycznie i klinicznie zmniejszeniem stopnia zmęczenia mierzonego według skali FACIT-Fatigue. Wykazano również zmniejszenie zapotrzebowania na transfuzje i częstości występowania zdarzeń niepożądanych oraz zmiany w stężeniu LDH i bezwzględnej liczbie retikulocytów. Pod względem bezpieczeństwa i skuteczności PBAC uznaje iptakopan za technologię <i>non-inferior</i> w stosunku do pegcetakoplanu. Zwraca równocześnie uwagę na brak badań bezpośrednio porównujących iptakopan i pegcetakoplan. Decyzja z lipca 2024.
NICE 2024 (UK)	dorośli z PNH i niedokrwistością hemolityczną	Pozytywna rekomendacja Iptakopan jest rekomendowany w ramach przewidywanego dopuszczenia do obrotu jako opcja leczenia dorosłych pacjentów z PNH i niedokrwistością hemolityczną. Rekomendacja pozytywna pod warunkiem dostarczenia przez firmę leku zgodnie z umową handlową.

⁶ Zorginstituut Nederland 2025. Iptacopan (Fabhalta®) voor de behandeling van paroxismale nachtelijke hemoglobinurie. <https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/bloed-en-immuunsysteem/gvs-advies-iptacopan-fabhalta-voor-de-behandeling-van-pnh> [dostęp 19.03.2025]

Organizacja	Populacja	Treść i uzasadnienie
		Uzasadnienie Standardowa opieka nad PNH z niedokrwistością hemolityczną obejmuje leczenie inhibitorami C5: RAW i EKU. Większość pacjentów otrzymuje rawulizumab. Pacjenci, u których po zastosowaniu C5i nadal występuje niedokrwistość, zwykle otrzymują PEG lub RAW. Dowody z badań klinicznych wskazują, że iptakopan zwiększa poziom hemoglobiny i zmniejsza zapotrzebowanie na transfuzje krwi. Porównanie pośrednie sugeruje, że u osób, które nie stosowały C5i iptakopan jest bardziej efektywny niż EKU i RAW – wyniki te są jednak niepewne. Badania kliniczne prowadzone na grupie pacjentów doświadczających anemii po leczeniu C5i pokazują, że iptakopan jest efektywniejszy, niż EKU i RAW. Porównanie pośrednie iptakopanu z PEG także sugeruje jego wyższą skuteczność. Rezultat porównania jest jednak niepewny. Oszacowania dotyczące efektywności kosztowej leczenia iptakopaniem mieszczą się w akceptowalnym zakresie zużycia środków NHS. Wobec tego, zaleca się stosowanie iptakopanu. Decyzja z dnia 04.09.2024 r.
HAS 2024 (Francja)	dorośli z PNH i objawową niedokrwistością hemolityczną, leczonych inhibitorami C5 przez min. 6 miesięcy	Pozytywna rekomendacja Komisja uważa, że Fabhalta (iptakopan) zapewnia umiarkowaną poprawę rzeczywistych korzyści (ASMR III) w strategii postępowania w leczeniu PNH – analogicznie do pegcetakoplanu. Uzasadnienie Komisja zwraca uwagę na: - wykazanie wyższości produktu Fabhalta (iptakopan) nad kontynuacją terapii inhibitorem C5 (rawulizumabem lub ekulizumabem) u pacjentów z resztkową niedokrwistością hemolityczną – zwiększenie poziomu hemoglobiny, zmniejszenie liczby transfuzji oraz przełomów hemolitycznych; - wykazanie istotnego wpływu na poziom hemoglobiny i zmniejszenie zapotrzebowania na transfuzję. Jednocześnie zaznacza, że: - nie można wykluczyć, że część pacjentów w grupie kontrolnej otrzymywała nieoptymalne leczenie C5i, co mogło prowadzić do przeszacowania korzyści z zastosowania iptakopanu; - nie są dostępne długoterminowe badania profilu bezpieczeństwa, również pod względem występowania epizodów zakrzepicy; - nie wykazano poprawy jakości życia pacjentów; - nie przeprowadzono badań porównujących bezpośrednio iptakopan i pegcetakoplan.
G-Ba 2025 (Niemcy)	dorośli z PNH i niedokrwistością hemolityczną	Pozytywna rekomendacja ze względu na postępowanie w lekach sierocych Zgodnie z przyjętym postępowaniem, wytyczne niemieckie sugerują, że dodatkowa korzyść medyczna leków sierocych, w tym iptakopanu, jest uznawana za udowodnioną przez fakt, że zostały zatwierdzone przez EMA⁷. Z uwagi na powyższe, G-Ba rekomenduje iptakopan w przypadku pacjentów dorosłych z PNH z niedokrwistością hemolityczną. Decyzja z dnia 19.12.2024 r.
SMC 2025 (Szkocja)	dorośli z PNH i niedokrwistością hemolityczną	Pozytywna rekomendacja do ograniczonego stosowania Produkt leczniczy Fabhalta (iptakopan) został dopuszczony do ograniczonego stosowania w ramach szkockiego NHS jako monoterapia dorosłych z PNH, u których występuje niedokrwistość hemolityczna. Produkt powinien być stosowany zgodnie z zaleceniami krajowej służby PNH. Zalecenie to ma zastosowanie wyłącznie w kontekście zatwierdzonych ustaleń NHS Scotland Patient Access Scheme (PAS) dostarczających wyników opłacalności, na których oparto decyzję, lub cen PAS/listy cenowej, które są równoważne lub niższe. Decyzja z dnia 6.12.2024 r. (publikacja 13.01.2025 r.). Uzasadnienie W otwartym badaniu III fazy wykazano, że u pacjentów z PNH z anemią, utrzymującą się pomimo leczenia C5i, stosowanie iptakopanu istotnie zwiększyło odsetek pacjentów, u których poziom hemoglobiny podniósł się o min. 2 g/dL oraz odsetek pacjentów, u których poziom hemoglobiny osiągnął i/lub przekroczył 12 g/dL – w porównaniu do stosowania C5i. W jednoramiennym badaniu III fazy prowadzonym na pacjentach,

⁷ [G24-16] Iptacopan (paroxysmal nocturnal haemoglobinuria with haemolytic anaemia) – Assessment according to §35a (para. 1, sentence 11) Social Code Book V <https://www.iqwiq.de/en/projects/q24-16.html> [dostęp 19.03.2025]

Organizacja	Populacja	Treść i uzasadnienie
		którzy nie byli uprzednio leczeni inhibitorami C5, podawanie iptakopanu spowodowało po 24 tygodniach wzrost poziomu hemoglobiny o min. 2 g/dL u 92% pacjentów.
CDA-AMC 2025 (Kanada)	dorośli z PNH, i niedokrwistością hemolityczną, którzy spełnili kryteria refundacji do rozpoczęcia leczenia inhibitorem C5 (C5i) (RAW/EKU) przed otrzymaniem leczenia C5i i którzy otrzymywali wcześniej stałą dawkę C5i przez 6 mies. lub dłużej	Pozytywna rekomendacja z warunkami Monoterapia iptakopaniem może być refundowana u dorosłych pacjentów z PNH, u których występuje niedokrwistość hemolityczna, w przypadku spełnienia warunków wymienionych poniżej: • w zakresie zainicjowania leczenia: dorośli pacjenci w wieku ≥ 18 lat ze zdiagnozowaną PNH, którzy: (1) spełniają kryteria refundacji publicznego planu leków na potrzeby rozpoczęcia leczenia C5i (np. RAW lub ECU) przed otrzymaniem leczenia C5i; (2) spełniają jeden z następujących warunków: a) utrzymuje się u nich uporczywa niedokrwistość z poziomem hemoglobiny < 10 g/dL pomimo właściwego leczenia inhibitorem C5 i wykluczeniu przyczyn innych niż EVH; b) występują u nich niemożliwe do tolerowania działania niepożądane; • w zakresie wznowienia leczenia: pacjenci spełniający kryteria zawarte w publicznych planach lekowych dotyczących refundacji pegcetakoplanu u pacjentów z PNH. Parametry klinicznej poprawy i/lub stabilizacji stanu pacjenta powinny obejmować poziom hemoglobiny i historię przetoczeń, w dodatku do innych parametrów używanych do oceny skuteczności leczenia pegcetakoplanem i innymi inhibitorami dopełniacza; • dyskontynuacja leczenia: należy przerwać stosowanie iptakopanu, jeśli zostaną spełnione kryteria przerwania leczenia pegcetakoplanem, zawarte w publicznych planach lekowych dotyczących refundacji pegcetakoplanu u pacjentów z PNH; • przepisywanie leku: iptakopan musi być przepisywany przez hematologa mającego doświadczenie w leczeniu PNH; • pricing: należy negocjować cenę iptakopanu w taki sposób, aby koszt leczenia nie przekraczał kosztów programu lekowego obejmującego leczenie PEG we wnioskowanej populacji. Decyzja z lutego 2025 r.

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

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 42. Warunki finansowania leku Fabhalta w ocenianym wskazaniu ze środków publicznych w UE i EFTA

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

C5i, inhibitor/y składowej C5 układu dopełniacza; Hgb, stężenie hemoglobiny; ND, nie dotyczy; PNH, nocna napadowa hemoglobinuria

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Fabhalta (iptakopan) w ocenianym wskazaniu jest finansowany w 4 krajach (tj. Austrii, Belgii, Francji i Niemczech) spośród 30 krajów UE i EFTA.

W Hiszpanii, Lichtensteinie i Szwajcarii lek jest dopuszczony do obrotu, ale nie jest refundowany. Należy zaznaczyć, że w większości krajów UE/EFTA oceniany lek nie jest dostępny.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 04.02.2025 r., znak PLR.4500.4028.2024.12.RBO (data wpływu do AOTMiT 04.02.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12.05.2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Fabhalta (iptakopan), 56 kaps. twarde à 200 mg, GTIN 07613421171520 w ramach programu lekowego B.96 „Leczenie chorych z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) (ICD-10 D59.5)”.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z aktualną praktyką kliniczną, komparatorem dla wnioskowanej interwencji w populacji pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) wcześniej nieleczonych inhibitorami C5 dopełniacza (C5i) jest ekulizumab (EKU) i rawulizumab (RAW), a w populacji pacjentów wcześniej leczonych C5i, z utrzymującą się niedokrwistością – pegcetakoplan (PEG) i kontynuacja leczenia EKU lub RAW.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla iptakopanu (IPT) do analizy klinicznej włączono jednoramienne, prospektywne badania kliniczne 3 fazy o akronimie APPOINT-PNH (NCT04820530, Peffault de Latour 2024, Risitano 2023) oraz RCT APPLY-PNH (NCT04558918, Peffault de Latour 2024, Risitano 2023) będące jednocześnie badaniami rejestracyjnymi wnioskowanej technologii lekowej. Uwzględniono również wyniki porównań pośrednich udostępnionych przez wnioskodawcę (analiza MAIC) dla IPT vs C5i (Eversana 2024b) oraz IPT vs PEG (Eversana 2024a). Wyniki ww. badań/porównań przedstawiono poniżej w podziale na populację wcześniej nieleczoną C5i i populację leczoną C5i.

Oprócz ww. dowodów, w przeglądzie wnioskodawcy uwzględniono też 5 opracowań wtórnych (Risitano 2023 i Risitano 2022, Padmaja 2023, Makam 2024 i Xu 2024), jak i badania niższej wiarygodności, tj. jednoramienne, prospektywne badanie kliniczne 3 fazy De Castro 2023, badanie 2 fazy NCT03896152 (porównanie 2 schematów dawkowania IPT), opisy pojedynczych przypadków Han 2022 i Füreder 2024 oraz 2 badania kohortowe Zhang 2023 i Ye 2023. Wyniki ww. dowodów były spójne z wynikami badań rejestracyjnych dla IPT.

Pacjenci z PNH wcześniej nieleczeni C5i

Skuteczność kliniczna IPT w badaniu APPOINT-PNH

Jednoramienne, prospektywne, otwarte badanie kliniczne 3 fazy APPOINT-PNH (n=40) miało na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa IPT w monoterapii wśród dorosłych pacjentów z PNH i niedokrwistością hemolityczną nieleczonych wcześniej C5i. Składało się z 8 tyg. fazy przesiewowej, 24-tyg. fazy podstawowej (do 168 dnia badania) oraz z 24-tyg. fazy przedłużonej (do 336 dnia badania). Większość badanych stanowiła populacja azjatycka (ok. 68%) ze średnią wieku 42 lata. Pierwszorzędowym punktem końcowym był wzrost stężenia hemoglobiny (Hgb) o co najmniej 2g/dl względem wartości wyjściowych bez przetoczeń krwi między 126 a 168 dniem badania. Średnie, wyjściowe stężenie Hgb wynosiło 8,2 g/dl w analizowanej populacji.

W fazie podstawowej dla 24 tyg. terapii, stwierdzono zwiększenie stężenia Hgb o co najmniej 2 g/dl w stosunku do wartości wyjściowych, bez przetoczeń krwi, u blisko 94% badanych (dla n=33, u 7 uczestników nie udało się pozyskać rzetelnych pomiarów ze względu na częściowy brak danych). W fazie przedłużonej (do 48 tyg.) wynik ten został utrzymany, gdzie stwierdzono zwiększenie stężenia Hgb o ≥ 2 g/dl u 97,4% badanych (dla n=39).

Wśród kluczowych, drugorzędowych punktów końcowych wymieniano uzyskanie stężenia Hgb ≥ 12 g/dl i zmianę stężenia Hgb, brak konieczności przetoczeń krwi, zmianę poziomu/liczby retikulocytów, LDH, bilirubiny całkowitej. Przedstawiono też dane dot. nasilenia zmęczenia oraz jakości życia pacjentów związanej ze zdrowiem. Zaobserwowano poprawę wyników w zakresie wszystkich ww. punktów końcowych. W wyniku zastosowania IPT odnotowano istotny statystycznie wzrost stężenia Hgb o 4,3 g/dl (95%CI: 3,9; 4,7; $p<0,05$) względem wartości wyjściowych, po 24 tyg. terapii, jak również redukcję liczby retikulocytów ($-82,5$ [95%CI: $-89,3$; $-75,6$] $\times 10^{-9}/l$, $p<0,05$) oraz poziomu LDH ($-83,6\%$ [95%CI: $-84,9$; $-82,1$], $p<0,05$). U żadnego z pacjentów nie wystąpił przełom hemolityczny w pierwszych 24 tyg. badania (odnotowano jeden przypadek w fazie przedłużonej). Zaobserwowano też istotną statystycznie i klinicznie (>5 pkt) względem wartości wyjściowych zmianę nasilenia zmęczenia mierzoną w skali FACIT-Fatigue o blisko 11 pkt (średnia 10,8 [95%CI: 8,7; 12,8], $p<0,05$). Natomiast wśród 41-55% wcześniej nieleczonych pacjentów z PNH, otrzymujących IPT, wykazano klinicznie znaczącą poprawę w zakresie jakości życia związanej ze stanem zdrowia (podskala fizyczna i pełnienia ról społecznych) i innych

objawów związanych z chorobą (zmęczenie/duszności), mierzoną za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Zbliżone wyniki utrzymano w fazie przedłużonej badania – do 48 tyg.

Profil bezpieczeństwa IPT w badaniu APPOINT-PNH

Zarówno w fazie podstawowej (do 24 tyg.), jak i przedłużonej (do 48 tyg.) badania APPOINT-PNH (n=40) nie odnotowano żadnych zgonów, ani zdarzeń niepożądanych (AEs) prowadzących do przerwania leczenia. W obu przypadkach, większość AEs ($\geq 60\%$ badanych) stanowiły głównie zdarzenia nieciężkie, o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.

Do 48 tyg. badania, do najczęściej obserwowanych AEs należały: ból głowy (30%), infekcja COVID-19 (17,5%), infekcja górnych dróg oddechowych (17,5%) oraz biegunka (15%). W pierwszych 24 tyg. odnotowano jeden przypadek bakteryjnego zapalenia płuc z bólem klatki piersiowej kwalifikowany jako AE o poważnym nasileniu. Nie odnotowano żadnego przypadku poważnych zdarzeń naczyniowych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo w ramach porównania pośredniego MAIC dla IPT i C5i

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących stosowanie IPT względem C5i, tj. EKU i RAW w populacji wcześniej nieleczonej, zatem porównanie efektów stosowania ww. interwencji wnioskodawca przedstawił na podstawie porównań pośrednich z dopasowaniem populacji (MAIC; Eversana 2024b).

Pacjenci z PNH wcześniej lečení C5i

Skuteczność kliniczna w RCT APPLY-PNH (IPT vs C5i)

Włączone do analizy RCT APPLY-PNH miało na celu porównanie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa IPT w monoterapii (n=62) względem kontynuacji terapii C5i (n=35), w populacji z PNH i niedokrwistością hemolityczną wcześniej leczoną C5i. Podobnie jak w przypadku badania APPOINT-PNH, składało się z 8 tyg. fazy przesiewowej, 24-tyg. fazy podstawowej – randomizowanej (do 168 dnia badania) oraz z 24-tyg. fazy przedłużonej (do 336 dnia badania). Dane demograficzne były porównywalne w grupie przyjmującej IPT, jak i w grupie kontrolnej C5i. W przeciwieństwie do badania APPOINT-PNH większość stanowili badani (>74%) rasy kaukaskiej w wieku średnio 50-52 lata. Pierwszorządowe punkty końcowe stanowiły wzrost stężenia Hgb ≥ 2 g/dl względem wartości wyjściowych i uzyskanie stężenia Hgb ≥ 12 g/dl, bez przetoczenia krwi. Średnie wyjściowe stężenie Hgb w obu grupach wynosiło 8,9 g/dl.

Zastosowanie IPT względem kontynuacji terapii C5i wiązało się z istotnie statystycznie wyższą szansą uzyskania wzrostu stężenia Hgb o ≥ 2 g/dl w ciągu pierwszych 24 tyg. terapii (Peto OR = 29,45; 95%CI: 12,82; 67,64; $p < 0,05$). Podobnie uzyskanie stężenia Hgb ≥ 12 g/dl wiązało się z istotnie statystycznie wyższą szansą w populacji leczonej IPT w pierwszych 24 tyg. terapii (Peto OR = 16,58; 95%CI: 7,19; 38,21; $p < 0,05$). Średnie stężenie Hgb w ciągu 24 tyg. niezależnie od transfuzji wynosiło 12,6 g/dl w grupie IPT w porównaniu do 9,2 g/dl w grupie kontrolnej (MD=3,4 [95%CI: 2,82; 3,98], $p < 0,05$).

Wśród pozostałych kluczowych punktów końcowych odnotowano również istotne statystycznie zmiany na korzyść terapii IPT, oprócz poziomu LDH i rocznego wskaźnika poważnych zdarzeń naczyniowych, gdzie nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w 24 tyg. badania między grupami ($p > 0,05$).

Leczenie IPT w porównaniu do kontynuacji terapii C5i wiązało się z istotnie statystycznie: wyższym prawdopodobieństwem braku konieczności przeprowadzenia transfuzji krwi (RB=2,38; 95%CI: 1,67; 3,74; $p < 0,05$); redukcją liczby retikulocytów czy poziomu bilirubiny całkowitej (odpowiednio MD=-116,2 $\times 10^9$ l [95%CI: -132,0; -100,3], $p < 0,001$ oraz MD=-18,4 $\mu\text{mol/l}$ [95%CI: -28,11; -8,69], $p < 0,05$); niższym skorygowanym rocznym wskaźnikiem przełomów hemolitycznych (RR=0,19; 95%CI: 0,05; 0,77, $p < 0,05$); niższym nasileniem zmęczenia w skali FACIT-Fatigue (MD=8,3 pkt, 95%CI: 5,3; 11,3, $p < 0,001$); wyższym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie w kwestionariuszu EORTC-QLQ C30 w zakresie wszystkich analizowanych podskali (największą zmianę dla podskali fizycznej) w ciągu 24 tyg. terapii.

Korzyści kliniczne ze stosowania IPT w populacji pacjentów z PNH w pierwszych 24 tyg. fazy randomizowanej badania APPLY-PNH utrzymywały się przez kolejne 24 tyg., tj. w fazie przedłużonej.

Profil bezpieczeństwa w RCT APPLY-PNH (IPT vs C5i)

Terapia IPT charakteryzowała się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Zarówno w fazie randomizowanej do 24 tyg., jak i w fazie przedłużonej (do 48 tyg.) badania APPLY-PNH nie odnotowano żadnych zgonów lub zdarzeń niepożądanych (AEs) prowadzących do przerwania leczenia IPT.

Wśród najczęściej zgłaszanych AEs w grupie leczonej IPT w pierwszych 24 tyg. badania były: ból głowy (16%), biegunka (15%) oraz zapalenie jamy nosowej i gardła (11%). Ciężkie AEs były częściej zgłaszane w grupie kontrolnej, natomiast nie wykazano istotnych statystycznie różnic. Profil ten był zbliżony w perspektywie długofalowej do 48 tyg. terapii.

Zastosowanie IPT w porównaniu z kontynuacją C5i w ciągu 24 tyg. terapii, wiązało się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższym ryzykiem wystąpienia bólu głowy (16% vs 3%) oraz niższym ryzykiem wystąpienia przełomu hemolitycznego (3% vs 17%) czy COVID-19 (8% vs 26%).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo w ramach porównania pośredniego MAIC dla IPT i PEG

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących stosowanie IPT względem PEG w populacji wcześniej leczonej C5i, zatem porównanie efektów stosowania ww. interwencji przedstawiono na podstawie porównań pośrednich z dopasowaniem populacji (MAIC; Eversana 2024a).

Aktualne wytyczne praktyki klinicznej we wnioskowanym wskazaniu

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

Należy mieć na uwadze, że w dn. 17.05.2024 EMA wydała decyzję o dopuszczeniu do obrotu wnioskowanej terapii. W związku z powyższym wytyczne sprzed 2024 roku nie uwzględniały iptakopanu jako leczenia rekomendowanego.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Stosowanie IPT w miejsce EKU lub RAW, w populacji pacjentów rozpoczynających leczenie, jest droższe bez uwzględniania zaproponowanego RSS i wiąże się z większymi efektami zdrowotnymi. Oszacowany ICUR wyniósł odpowiednio 5,92 i 6,09 mln zł. Uwzględnienie zaproponowanego RSS powoduje,

Aktualna wysokość prognozy użyteczności kosztowej to 217 641 zł/QALY.

Stosowanie IPT w miejsce kontynuacji EKU, kontynuacji RAW lub terapii PEG, w populacji pacjentów z anemią w trakcie leczenia C5i, jest droższe bez uwzględniania zaproponowanego RSS i wiąże się z większymi efektami zdrowotnymi. Oszacowany ICUR wyniósł odpowiednio 4,37, 4,60 oraz 59 mln zł. Uwzględnienie zaproponowanego RSS powoduje,

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Analiza wrażliwości prawidłowa,

Analitycy Agencji sprawdzili RSS obowiązujące dla komparatorów. Dodatkowo analitycy Agencji oszacowali ceny progowe uwzględniające oraz oszacowali cenę wynikającą z art. 13 ust. 3 UoR.

Stosowanie IPT w miejsce EKU lub RAW, w populacji pacjentów rozpoczynających leczenie,

Stosowanie IPT w miejsce kontynuacji EKU, kontynuacji RAW lub terapii PEG, w populacji pacjentów z anemią w trakcie leczenia C5i,

Na podstawie modelu wnioskodawcy analitycy Agencji oszacowali cenę wynikającą z art. 13 ust. 3 UoR

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem przeprowadzonej analizy było określenie prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Fabhalta (iptakopan) w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z PNH.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Fabhalta spowoduje

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne, uwzględniając RSS dla komparatorów stosowanych w programie lekowym B.96.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono sześć opublikowanych rekomendacji refundacyjnych (PBAC 2024, HAS 2024, NICE 2024, CDA-AMC 2025, G-Ba 2025, SMC 2025).

Wszystkie pięć rekomendacji było pozytywnych, w tym kanadyjska – pod warunkiem m.in. zapewnienia, że cena leku nie przekroczy kosztu dotychczas refundowanych terapii PNH. Uzasadnieniem dla wydania pozytywnych decyzji były wyniki badania klinicznego, w którym potwierdzono wyższą skuteczność iptakopanu w porównaniu ze stosowaniem inhibitorów C5 w omawianym wskazaniu. Francuski HAS oraz kanadyjski CDA-AMC zwracają dodatkowo uwagę na szereg ograniczeń dowodów klinicznych, m.in. na brak badań długofalowych oraz porównujących bezpośrednio iptakopan i pegcetakoplan.

Uwagi do programu lekowego

Nie zgłoszono żadnych uwag do treści propozycji programu lekowego.

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy zgodne z wymaganiami minimalnymi.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Ostatecznie zweryfikowane analizy zgodne z wytycznymi HTA AOTMiT 2016.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Peffault de Latour 2024	Peffault de Latour R, Röth A, Kulasekararaj AG, et al. Oral Iptacopan Monotherapy in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. N Engl J Med. 2024 Mar 14;390(11):994-1008.
Risitano 2023	Risitano AM, de Castro CM, Han B et al. 2023. Patient-Reported Improvements in Fatigue and Health-Related Quality of Life in the Phase 3 Studies Apply-PNH and Appoint-PNH Evaluating the Use of Iptacopan in C5 Inhibitor-Treated and Treatment-Naïve Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Blood 2023 142 Supplement 1 (487-). https://ashpublications.org/blood/article/142/Supplement%201/487/504282/Patient-Reported-Improvements-in-Fatigue-and [dostęp 21.03.2025]
APPOINT-PNH	NCT04820530. ClinicalTrials.gov. Study of Efficacy and Safety of Twice Daily Oral Iptacopan (LNP023) in Adult PNH Patients Who Are Naïve to Complement Inhibitor Therapy (APPOINT-PNH). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04820530?term=NCT04820530&rank=1 [dostęp 20.03.2025]
RCT APPLY-PNH	NCT04558918. ClinicalTrials.gov. Study of Efficacy and Safety of Twice Daily Oral LNP023 in Adult PNH Patients With Residual Anemia Despite Anti-C5 Antibody Treatment (APPLY-PNH). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04558918?term=NCT04558918&rank=1 [dostęp 20.03.2025]
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
Badó 2023 (Expert Opinion from Central Europe)	Bodo I, Amine I, Boban A i wsp. Complement Inhibition in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): A Systematic Review and Expert Opinion from Central Europe on Special Patient Populations. Adv Ther 2023; 40:2752–2772 https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10112829/pdf/12325_2023_Article_2510.pdf [dostęp 27.02.2025]
CDA-AMC 2024 (dawniej CADTH)	Canada's Drug Agency, Reimbursement Recommendation. Iptacopan (Fabhalta). February 2025. https://www.cda-amc.ca/iptacopan [dostęp 19.03.2025]
DGHO 2022	Schubert J, Bettelheim P, Brümmendorf TH i wsp. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. 2022 https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtlliche-haemoglobinurie-pnh/@@guideline/html/index.html [dostęp 27.02.2025]
Dingli 2024 (Expert consensus)	Dingli D, De Castro C, Koprivnikar J i wsp. Expert consensus on the management of pharmacodynamic breakthrough-hemolysis in treated paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Hematology, 29:1, 2329030, DOI: 10.1080/16078454.2024.2329030 https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/16078454.2024.2329030#abstract [dostęp 27.02.2025]
G-Ba 2024	G-Ba. Justification of the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V and Annex XIIa – Combinations of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB VI Iptacopan (paroxysmal nocturnal haemoglobinuria) of 19 December 2024. https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1095/ [dostęp 19.03.2025]
HAS 2024	HAS 2024. Fabhalta 200 mg, gélule. Primo-inscription. Adopté par la Commission de la transparence le 9 octobre 2024. https://www.has-sante.fr/cms/p_3560827/fr/fabhalta-iptacopan-hemoglobinurie-paroxystique-nocturne-hpn [dostęp 19.03.2025]
NICE 2024	NICE. Iptacopan for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Technology appraisal guidance. Reference numer: TA1000. Published: 04 Semptember 2024. https://www.nice.org.uk/guidance/ta1000/chapter/1-Recommendation [dostęp 19.03.2025]
PBAC 2024	PBAC 2024. Iptacopan, capsule 200 mg, Fabhalta. Novartis Pharmaceuticals Australia PTY Limited. Public Summary Document. July 2024 PBAC Meeting. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) Iptacopan: Capsule 200 mg; Fabhalta® [dostęp 19.03.2025].

SMC 2025 Scottish Medicine Consortium. Iptacopan, hard capsules (Fabhalta). Novartis Pharmaceuticals UK Limited. Published 13 January 2025. <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/iptacopan-fabhalta-full-smc2676/> [dostęp 19.03.2025].

Pozostałe publikacje

Boguradzki 2017 Boguradzki P., Hoffman A. Nocna napadowa hemoglobinuria – od teorii do praktyki klinicznej. 2017. <https://podyplomie.pl/onkologia/28778,nocna-napadowa-hemoglobinuria-od-teorii-do-praktyki-klinicznej> [dostęp 03.03.2025]

Interna Szczeklika 2023 Interna Szczeklika – Mały Podręcznik. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.1.6>. [dostęp 03.04.2025]

Piekarska 2020 Piekarska, A., Lewandowski, K.. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria—Current state of knowledge, diagnostics, accessible therapies and future perspectives. 2020. Hematology in Clinical Practice, 11(1), Article 1.