

PIASKY® (KROWALIMAB)

**W LECZENIU NOCNEJ
NAPADOWEJHEMOGLOBINURII (PNH)
U DZIECI ≥ 12 ROKU ŻYCIA I DOROSŁYCH**

ANALIZA EKONOMICZNA

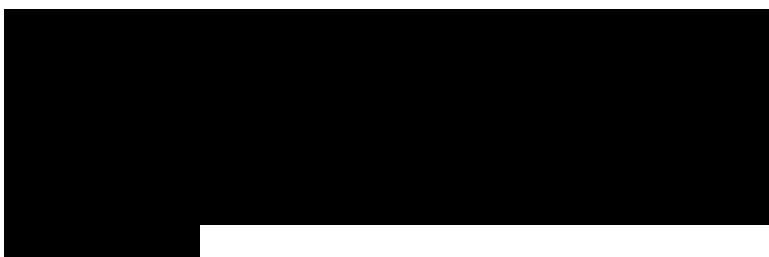
Wersja 2.0

Poznań, maj 2025

WYKONAWCA

HTA FORMEDIS Sp. z o. o.
ul. Matejki 6/4
60-770 Poznań
NIP / VAT 783-178-09-84
tel. + 48 799 048 842
biuro@formedis.pl

AUTORZY

ZAMAWIAJĄCY

Roche Polska Sp. z o.o.

KONFLIKT INTERESÓW

Opracowanie przygotowane na zlecenie i sfinansowane przez Roche Polska Sp. z o.o.

Brak innego konfliktu interesów u wszystkich autorów.

OŚWIADCZENIA

Wykonawca przy sporządzeniu niniejszego Opracowania:

- + Dołożył należytej staranności zawodowej wymaganej przy opracowywaniu tego typu dokumentów.
- + Współpracował z osobami, które dołożyły należytej staranności zawodowej wymaganej przy opracowywaniu tego typu dokumentów.
- + Przedmiot Umowy został wykonany zgodnie z ustaleniami, przepisami prawa oraz jest kompletny z punktu widzenia celu, któremu ma służyć.

Spis treści

WYKAZ SKRÓTÓW I PRZYWOŁANYCH AKTÓW PRAWNYCH	3
STRESZCZENIE	5
1. CEL ANALIZY	8
2. ZAŁOŻENIA ANALIZY	9
2.1 POPULACJA	9
2.2 INTERWENCJA	10
2.3 KOMPARATORY	11
2.4 TYP ANALIZY EKONOMICZNEJ	12
2.5 PERSPEKTYWA	12
2.6 HORYZONT CZASOWY I DŁUGOŚĆ CYKLU	13
2.7 DYSKONTOWANIE	13
3. METODYKA ANALIZY	14
3.1 OPIS MODELU	14
3.2 CHARAKTERYSTYKA WEJŚCIOWA POPULACJI W MODELU	15
3.3 PARAMETRY KLINICZNE	16
3.4 UŻYTECZNOŚCI	17
3.5 KOSZTY I ZUŻYCIE ZASOBÓW	17
3.5.1 Koszt wnioskowanej technologii	18
3.5.2 Koszt komparatorów	18
3.5.3 Koszt podania leku	20
3.5.4 Koszt przełomu hemolitycznego (BTH)	21
3.6 PODSUMOWANIE ZAŁOŻEŃ PRZYJĘTYCH W MODELU	23
3.7 ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	24
4. WYNIKI	27
4.1 WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ	27
4.1.1 Wyniki z uwzględnieniem RSS	27
4.1.2 Wyniki nieuwzględniające RSS	28
4.1.3 Zestawienie kosztów terapii w 2-letnim horyzoncie czasowym	29
4.1.4 Podsumowanie wyników analizy podstawowej	30
4.2 WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ DLA POPULACJI PEDIATRYCZNEJ	30
4.2.1 Wyniki z uwzględnieniem RSS	30
4.2.2 Wyniki nieuwzględniające RSS	31
4.3 WYNIKI ANALIZY PROGOWEJ	31
4.4 WYNIKI JEDNOKIERUNKOWEJ ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	32
4.4.1 Wyniki z uwzględnieniem RSS	32
4.4.2 Wyniki nieuwzględniające RSS	34
5. WALIDACJA MODELU	36
5.1 WALIDACJA WEWNĘTRZNA	36
5.2 WALIDACJA KONWERCENCJI	36
5.3 WALIDACJA ZEWNĘTRZNA	37
6. Dyskusja i ograniczenia	40
7. Wnioski	42
8. ZGODNOŚĆ ANALIZY EKONOMICZNEJ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI OPISANYMI W ROZPORZĄDZENIU MZ	43
9. ZAŁĄCZNIKI	45
9.1 STRATEGIE WYSZUKIWANIA ANALIZ EKONOMICZNYCH	45
9.2 TABELA WARTOŚCI PUNKTOWYCH LECZENIA NA OAIT	46
10. SPIS TABEL	50
11. SPIS RYSUNKÓW	51

12. BIBLIOGRAFIA..... 52

Wykaz skrótów i przywołanych aktów prawnych

Wykaz skrótów metodycznych

AE	Zdarzenie niepożądane	<i>adverse event</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające	<i>best supportive care</i>
CCA	Analiza konsekwencji kosztów	<i>cost-consequence analysis</i>
CEA	Analiza efektywności kosztów	<i>cost-effectiveness analysis</i>
CFB	Zmiana od poziomu wyjściowego	<i>change from baseline</i>
CHB	Cena hurtowa brutto	
CI	Przedział ufności	<i>confidence interval</i>
CMA	Analiza minimalizacji kosztów	<i>cost-minimization analysis</i>
CUA	Analiza użyteczności kosztów	<i>cost-utility analysis</i>
CZN	Cena zbytu netto	
DGL-NFZ	Departament Gospodarki Lekami Centrali NFZ	
DSOZ-NFZ	Departament Świadczeń Opieki Zdrowotnej Centrali NFZ	
FCA	Metoda kosztów frykcyjnych szacowania kosztów pośrednich	<i>friction cost approach</i>
GUS	Główny Urząd Statystyczny	
HCA	Metoda kapitału ludzkiego szacowania kosztów pośrednich	<i>human capital approach</i>
HR	Współczynnik ryzyka	<i>hazard ratio</i>
HTA	Ocena technologii medycznych	<i>health technology assessment</i>
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności	<i>incremental cost-utility ratio</i>
LY	Rok życia	<i>life year</i>
LYG	Zyskany rok życia	<i>life year gained</i>
MD	Różnica średnich, średnia różnica	<i>mean difference</i>
MZ	Ministerstwo Zdrowia	
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia	
OR	Iloraz szans	<i>odds ratio</i>
PLN	Polski złoty (ISO 4217:985)	
QALY	Rok życia skorygowany o jakość	<i>quality-adjusted life year</i>
Q4W	Schemat podania leku co 4 tygodnie	<i>every (lat. quaque) 4 weeks</i>
RCT	Kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją	<i>randomized controlled trial</i>
RR	Ryzyko względne, iloraz ryzyk	<i>risk ratio</i>
RSS	Instrument podziału ryzyka	<i>risk sharing scheme</i>
RWE	Dane z rzeczywistej praktyki klinicznej	<i>real-world evidence</i>
s.c.	Podanie podskórne	<i>subcutaneous</i>
SD	Odchylenie standardowe	<i>standard deviation</i>
SE	Błąd standardowy	<i>standard error</i>
SMD	Standaryzowana różnica średnich	<i>standardized mean difference</i>
UCZ	Urzędowa cena zbytu	
VBA		<i>Visual Basic for Applications</i>

Wykaz skrótów dziedzinowych

allo-HSCT	Allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych	<i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i>
BTH	Przetom hemolityczny	<i>breakthrough hemolysis</i>
C5i	Inhibitor składnika C5 dopełniacza	<i>complement component C5 inhibitor</i>
CAC	czynnik / stan nasilający aktywację układu dopełniacza	<i>complement-amplifying condition</i>
ESRF	Schyłkowa niewydolność nerek	<i>end-stage renal failure</i>
FACIT-F	Kwestionariusz oceny zmęczenia w skali FACIT-F	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue</i>
LDH	Dehydrogenaza mleczanowa	<i>lactate dehydrogenase</i>
OAiIT	Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii	
PNH	Nocna napadowa hemoglobinuria	<i>paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i>
TA	Unikanie przetoczenia krwi	<i>transfusion avoidance</i>
TISS	Terapeutyczna skala interwencji medycznych	<i>therapeutic intervention scoring system</i>

Wykaz przywołanych aktów prawnych

Obwieszczenie refundacyjne	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. (Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia z 2024 r. poz. 137)
Rozporządzenie w sprawie 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 ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2023 r. poz. 2345).
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. (Dz.U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych. (Dz.U. z 2024 r. poz. 2561 z późn. zm.)
Wytyczne HTA	+ Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016 + Wytyczne oceny technologii medycznych. Wyroby medyczne. Część I. Wyroby o zastosowaniu profilaktycznym u terapeutycznym, wersja 1.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, czerwiec 2021

Streszczenie

CEL I POPULACJA

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Piasky (krowalimab) w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH, ang. paroxysmal nocturnal hemoglobinuria). Populację stanowią chorzy na nocną napadową hemoglobinurię:

- + wcześniej nieleczeni inhibitorami C5 lub
- + leczeni inhibitorem C5 co najmniej 6 miesięcy,

stanowiący populację zgodną z populacjami leczonymi w ramach badań COMMODORE 1 oraz COMMODORE 2. Kryteria włączenia do przywołanych badań klinicznych odpowiadają kryteriom kwalifikacji w ramach projektu Programu Lekowego B.96.

METODYKA I ZAŁOŻENIA ANALIZY

W niniejszej analizie wykorzystano dostosowany do warunków polskich model typu Markova, opracowany przy użyciu programu MS Excel. Model został dostarczony przez Zleceniodawcę. W modelu wyróżniono następujące stany zdrowotne: stan „bez BTH” (ang. breakthrough hemolysis, przełom hemolityczny), „ze stwierdzonym BTH” oraz „zgon”. W ramach analizy wrażliwości przyjęto również dodatkowy stan zdrowotny stanowiący spontaniczną remisję – wyzdrowienie pacjenta. Charakterystykę populacji zaczerpnięto z badań COMMODORE 1 [1] i 2 [2], a częstość występowania przełomów hemolitycznych (BTH), przetoczeń krwi oraz poszczególnych świadczeń związanych z wystąpieniem BTH oparto na analizie Quist 2023 [4]. Wykonano jednokierunkową analizę wrażliwości.

Zgodnie z wynikami analizy klinicznej, Piasky (krowalimab) wykazuje nie-gorszą (*non-inferior*) skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa w porównaniu do komparatorów przyjętych w niniejszej analizie, tj. ekulizumabu i rawulizumabu. W związku z powyższym jako odpowiednią technikę analityczną w ocenie ekonomicznej, przyjęto analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. cost-minimization analysis).

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej (płatnik publiczny + świadczeniobiorca). Ze względu na proponowany sposób refundacji produktu leczniczego Piasky (w ramach programu lekowego) oraz brak kosztów ponoszonych przez pacjenta, wyniki analizy z obu perspektyw są tożsame. W związku z tym zdecydowano się przedstawiać jednokrotnie wyniki reprezentujące obydwie perspektywy.

Analiza opłacalności uwzględnia horyzont czasowy obejmujący całe życie pacjenta, przy założeniu maksymalnego wieku chorego wynoszącego 100 lat. Takie podejście uznano za odpowiednie, ponieważ przewiduje się, że zastosowanie krowalimabu będzie wiązało się z różnicami w naliczanych kosztach aż do końca życia pacjenta. W modelu istnieje również możliwość zastosowania skróconego horyzontu czasowego analizy.

W związku z założeniem o możliwości dożywotniego stosowania krowalimabu w leczeniu PNH, w modelu uwzględniono dyskontowanie kosztów - roczna stopa dyskontowa na poziomie 5% jest naliczana od pierwszego cyklu modelu.

UWZGLĘDNIONE W ANALIZIE PARAMETRY KLINICZNE I KOSZTOWE

Uwzględnione dane kliniczne:

- + częstość oraz typ przełomów hemolitycznych (BTH)
- + częstość przetoczeń krwi
- + prawdopodobieństwo spontanicznej remisji (wyłącznie analiza wrażliwości)
- + prawdopodobieństwo zgonu

Uwzględnione typy kosztów:

- + koszty leków,
- + koszty podania leków,
- + koszty leczenia przełomu hemolitycznego,
- + koszty diagnostyki i monitorowania w ramach Programu Lekowego B.96

WYNIKI

Stosowanie leku Piasky względem przyjętych komparatorów będzie bardziej opłacalne w wariancie uwzględniającym zaproponowany instrument dzielenia ryzyka oraz koszty komparatorów na poziomie efektywnego kosztu refundacji. Leczenie krowalimabem:

- + względem ekulizumabu będzie tańsze [REDACTED];
- + względem rawulizumabu będzie tańsze [REDACTED].

W wariancie nieuwzględniającym proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla krowalimabu ani istniejących w systemie RSS dla komparatorów, stosowanie krowalimabu:

- + względem ekulizumabu będzie droższe o 3,99 mln zł;
- + względem rawulizumabu będzie droższe o 2,52 mln zł.

Należy zauważyć, że przedstawione wyniki dla wariantu nieuwzględniającego proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka stanowią wyłącznie formalność. W rzeczywistości treść zaproponowanego instrumentu definiuje rzeczywistą cenę nabycia substancji krowalimab.

Maksymalna cena netto, przy której koszt stosowania krowalimabu byłby równy kosztowi stosowania obydwu komparatorów jest wyższa niż cena uwzględniająca zaproponowany przez Zleceniodawcę RSS dla leku Piasky. Uwzględniając istniejące w systemie instrumenty dzielenia ryzyka cena maksymalna wynosi:

- + [REDACTED] zł dla porównania z ekulizumabem;
- + [REDACTED] zł dla porównania z rawulizumabem.

Przeprowadzono dodatkową analizę, porównującą koszty krowalimabu w krótszym horyzoncie (2 lata, 1 rok leczenia inicjującego oraz 1 rok leczenia podtrzymującego).

W perspektywie 2 lat krowalimab jest technologią generującą oszczędności systemu ochrony zdrowia [REDACTED] w porównaniu z ekulizumabem oraz [REDACTED] w porównaniu z rawulizumabem.

Koszty 1-rocznego leczenia podtrzymującego redukowane są odpowiednio o [REDACTED]. Koszty pierwszego roku leczenia krowalimabem są porównywalne do terapii ekulizumabem i tańsze [REDACTED] od zastosowania rawulizumabu.

Biorąc pod uwagę poszczególne kategorie kosztowe, redukcję kosztów stosowania leku Piasky względem komparatorów zauważa się w aspekcie kosztów leków, podania leków. Dodatkowo względem ekulizumabu redukcję zauważa się w kosztach diagnostyki i monitorowania w Programie Lekowym B.96.

Analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na wartość porównywanych kosztów stosowania substancji mają alternatywne założenia o koszcie nabycia leków.

ASPEKTY SPOŁECZNE I WPŁYW NA SYSTEM ZDROWOTNY W POLSCE

Wprowadzenie leku Piasky, poza redukcją kosztów leczenia PNH w przedmiotowym Programie Lekowym, związane jest również z istotną poprawą standardu opieki pacjentów, poprzez rzadsze podania leku w porównaniu do ekulizumabu oraz możliwość samodzielnego podawania leku. Możliwość szybkiego, samodzielnego podania krowalimabu podskórnie w warunkach domowych pozwala na zaoszczędzenie czasu pacjenta i jego opiekuna, a także na odciążenie personelu medycznego, w porównaniu do ekulizumabu i rawulizumabu, dla których podanie przewidywane jest w warunkach szpitalnych.

PODSUMOWANIE

- + Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że lek Piasky (*krowalimab*) w wariantcie uwzględniającym RSS jest interwencją wiążącą się z redukcją całkowitych kosztów leczenia pacjenta w horyzoncie dożywotnim, w porównaniu zarówno z ekulizumabem, jak i rawulizumabem.
- + W wariantcie nieuwzględniającym RSS nadal wykazano oszczędności względem stosowania rawulizumabu. Jednocześnie należy zauważyć, że przedstawione wyniki dla wariantu nieuwzględniającego proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka mają charakter wyłącznie formalny. W rzeczywistości zaproponowany instrument określa rzeczywistą cenę nabycia substancji *krowalimab*.
- + Dodatkowa analiza przeprowadzona w horyzoncie rocznym i dwuletnim wykazała, że w wariantcie uwzględniającym zaproponowany i obowiązujące RSS, refundacja leku Piasky generuje oszczędności już w pierwszym roku jego stosowania, zarówno względem ekulizumabu, jak i rawulizumabu.
- + Wykazana redukcja kosztów leczenia z wykorzystaniem *krowalimabu* w porównaniu do komparatorów wskazuje na zasadność wprowadzenia leku Piasky do refundacji w ramach Programu Lekowego B.96.

1. Cel analizy

Celem Analizy Ekonomicznej jest ocena opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Piasky (*krowalimab*) w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) u pacjentów od 12 roku życia, wcześniej nieleczonych inhibitorami C5 lub leczonych inhibitorem C5 co najmniej 6 miesięcy. Zgodnie z Rozporządzeniem [3] z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, analiza opłacalności kosztowej *krowalimabu* zostanie przedstawiona względem refundowanych technologii opcjonalnych (*ekulizumabu* i *rawulizumabu*).

2. Założenia analizy

W niniejszej analizie wykorzystano globalny model zaimplementowany w programie MS Excel dostarczony przez Zleceniodawcę, który został dostosowany do warunków polskich. Model ma charakter modelu Markova, wyróżnione stany zdrowotne to stan „bez BTH (przełomu hemolitycznego)”, „ze stwierdzonym BTH” oraz „zgon” (w ramach analizy wrażliwości przyjęto również dodatkowy stan zdrowotny stanowiący spontaniczną remisję – wyzdrowienie pacjenta). Uwzględniając wyniki skuteczności klinicznej przedstawione w Analizie Klinicznej Piasky 2024 przyjęto, iż analiza ekonomiczna zostanie wykonana w postaci analizy minimalizacji kosztów (CMA). Charakterystykę populacji wykorzystano z badań COMMODORE, częstość występowania przełomów hemolitycznych (BTH), przetoczeń krwi i poszczególnych świadczeń związanych z BTH zaciągnięto z analizy Quist 2023 [4]. Wykonano jednokierunkową analizę wrażliwości.

2.1 Populacja

Populację stanowią chorzy na nocną napadową hemoglobinurię (PNH) wcześniej nie leczeni inhibitorami C5 lub leczeni inhibitorem C5 co najmniej 6 miesięcy. Populacja ta jest zgodna z populacjami leczonymi w ramach badań COMMODORE 1 oraz COMMODORE 2. Charakterystyka populacji pacjentów włączanej do badań COMMODORE 1 i COMMODORE 2 jest zbliżona do populacji polskiej, a kryteria włączenia do badań klinicznych odpowiadają kryteriom kwalifikacji projektu Programu Lekowego.

PNH jest zaburzeniem spowodowanym nabytą mutacją genu *PIGA*, która prowadzi do nieprawidłowego niszczenia czerwonych krwinek (hemolizy). Główne objawy PNH to hemoglobinuria i anemia, istnieje także ryzyko potencjalnie zagrażających życiu zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Ciężka hemoliza może powodować u niektórych pacjentów powikłania, takie jak przewlekła choroba nerek i nadciśnienie płucne. PNH jest zazwyczaj chorobą przewlekłą, wymagającą leczenia przez całe życie, jednak u części pacjentów obserwowano spontaniczne remisje. W przypadku braku leczenia inhibitorami dopełniacza, pacjenci z PNH doświadczają pogorszenia jakości życia i zdolności do pracy.

Inhibicja składnika C5 układu dopełniacza okazała się skuteczną interwencją terapeutyczną u pacjentów z PNH. Obecnym międzynarodowym standardem leczenia pacjentów z PNH z objawową hemolizą lub zakrzepicą jest inhibicja C5 za pomocą ekulizumabu lub rawulizumabu. Długoterminowe dane pokazują znaczną redukcję hemolizy wewnątrznaczyniowej i zdarzeń zakrzepowo-zatorowych oraz zmniejszenie śmiertelności przy przewlekłym leczeniu ekulizumabem, podczas gdy rawulizumab wykazuje podobną skuteczność w inhibicji dopełniacza z korzystniejszym schematem dawkowania. Dane obserwacyjne wskazują, że ekulizumab może poprawiać przeżywalność do poziomu zbliżonego do populacji ogólnej.

Pomimo znacznej poprawy wyników leczenia pacjentów z PNH po wprowadzeniu inhibitorów C5, dostępne obecnie opcje mają pewne ograniczenia. Niektórzy pacjenci z PNH wymagają albo wyższej dawki ekulizumabu niż zatwierdzona, albo częstszego dawkowania, aby uniknąć przełomu hemolitycznego. Około 35-50% pacjentów nadal wymaga regularnych przetoczeń krwi mimo leczenia ekulizumabem z powodu przełomów hemolitycznych [2].

Jedyną metodą leczenia PNH, która może prowadzić do całkowitego wyleczenia, jest przeszczepienie szpiku kostnego (allo-HSCT), jednak jest ona rzadko stosowana ze względu na znaczne ryzyko powikłań

i śmiertelności (15-20% ryzyko zgonu). Dodatkowo, zabieg ten jest niemożliwy dla większości pacjentów z powodu braku odpowiedniego dawcy.

2.2 Interwencja

Krowalimab to nowe, humanizowane przeciwciało monoklonalne anty-C5, które charakteryzuje się wysokim powinowactwem do białka dopełniacza C5. W badaniu COMMODORE 2, przeprowadzonym na pacjentach, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami układu dopełniacza, wykazano, że krowalimab nie był gorszy od ekulizumabu w zakresie głównych punktów końcowych dotyczących kontroli aktywności hemolitycznej oraz unikania przetaczania krwi, a także w drugorzędowych punktach końcowych dotyczących częstości występowania przełomu hemolitycznego i stabilizacji poziomu hemoglobiny (Hb). W ramach badania COMMODORE 1, obejmującego pacjentów wcześniej leczonych inhibitorami układu dopełniacza, wykazano, że pacjenci zmieniający terapię z ekulizumabu na krowalimab utrzymywali kontrolę choroby. Pacjenci leczeni w ramach badań COMMODORE 1 i COMMODORE 2 wypełniali udostępniony im kwestionariusz dotyczący preferencji stosowanych terapii. Zdecydowana większość pacjentów w obydwu badaniach (odpowiednio 85% i 84%) po zmianie terapii na krowalimab stwierdzała, że preferuje stosowanie krowalimabu, szczególnie zwracając uwagę na łatwiejszy sposób podawania leku oraz rzadsze wizyty w szpitalu/klinice.

Krowalimab podawany jest podskórnie po początkowej fazie podania dożylnego. Pacjenci oraz ich opiekunowie mogą zostać przeszkoleni do samodzielnego podawania krowalimabu w domu po zakończeniu fazy dożylnej, co zmniejsza zapotrzebowanie na zasoby medyczne, straty produktywności spowodowane opuszczaniem pracy oraz obciążenie leczeniem dla pacjentów i ich rodzin.

Skuteczność i bezpieczeństwo krowalimabu oceniano w badaniach klinicznych fazy III: COMMODORE 1, COMMODORE 2 oraz COMMODORE 3. Badanie COMMODORE 3 obejmowało wyłącznie pacjentów z Chin, dlatego dane z tego badania nie są uwzględniane w niniejszej analizie.

Schemat dawkowania krowalimabu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Schemat dawkowania krowalimabu przyjęty w analizie

	Krowalimab	
Dawka nasycająca	Masa ciała ≥ 40 kg do <100 kg:	Dzień 1: 1000 mg IV Dzień 2, 8., 15., 22.: 340 mg SC
	Masa ciała ≥ 100 kg:	Dzień 1: 1500 mg IV Dzień 2, 8., 15, 22: 340 mg SC
Dawka podtrzymująca	Masa ciała ≥ 40 kg do <100 kg:	Dzień 29. i następnie co 4 tygodnie: 680 mg SC
	Masa ciała ≥ 100 kg:	Dzień 29. i następnie co 4 tygodnie: 1020 mg SC
Sposób podania	Początkowa infuzja dożylna, a następnie podanie podskórne	
Miejsce podania	Pierwsze pięć dawek SC (Dzień 2 1. tygodnia oraz tygodnie 2, 3, 4 i 5) należy podać w monitorowanym środowisku (np. centrum infuzyjne, klinika lub szpital). Kolejne dawki SC mogą być podawane samodzielnie przez pacjenta lub opiekuna	
Częstotliwość	QW (tygodnie 1–5), Q4W (od 5. tygodnia)	
Czas trwania	Do remisji lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności	
Zasady przerywania leczenia	Brak zasad przerywania leczenia	

IV, dożylnie; Q4W, co cztery tygodnie; QW, raz w tygodniu; SC, podskórnie

W analizie uwzględniono, iż 5% pacjentów będzie charakteryzowało się masą powyżej 100 kg i będzie przyjmować wyższą dawkę krowalimabu.

2.3 Komparatory

W ramach analizy ekonomicznej Piasky, biorąc pod uwagę obecną sytuację refundacyjną oraz aktualną praktykę kliniczną, jako komparatory uwzględniono ekulizumab oraz rawulizumab. W tabelach poniżej przedstawiono schemat dawkowania tych substancji.

Tabela 2. Schemat dawkowania ekulizumabu przyjęty w analizie

Ekulizumab		
Dawka nasycająca	Dorośli i pacjenci pediatryczni o masie ciała ≥ 40 kg	1.–4. tydzień: 600 mg QW
	Pacjenci pediatryczni o masie ciała 30 do <40 kg	1.–2. tydzień: 600 mg QW
	Pacjenci pediatryczni o masie ciała 20 do <30 kg	1.–2. tydzień: 600 mg QW
	Pacjenci pediatryczni o masie ciała 10 do <20 kg	1. tydzień: 600 mg
	Pacjenci pediatryczni o masie ciała 5 do <10 kg	1. tydzień: 300 mg
Dawka podtrzymująca	Dorośli i pacjenci pediatryczni o masie ciała ≥ 40 kg	5. tydzień i co 2 tygodnie później: 900 mg
	Pacjenci pediatryczni o masie ciała 30 do <40 kg	3. tydzień i co 2 tygodnie później: 900 mg
	Pacjenci pediatryczni o masie ciała 20 do <30 kg	3. tydzień i co 2 tygodnie później: 600 mg
	Pacjenci pediatryczni o masie ciała 10 do <20 kg	2. tydzień i co 2 tygodnie później: 300 mg
	Pacjenci pediatryczni o masie ciała 5 do <10 kg	2. tydzień i co 3 tygodnie później: 300 mg
Sposób podania	Infuzja dożylna	
Miejsce podania	Szpital	
Częstotliwość	Początkowo QW, następnie Q2W	
Czas trwania	Do remisji lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności	
Zasady przerywania leczenia	Brak zasad przerywania leczenia	

IV - dożylnie; QW - raz w tygodniu; Q2W - co dwa tygodnie

Tabela 3. Schemat dawkowania rawulizumabu przyjęty w analizie

Rawulizumab		
Dawka nasycająca†	Masa ciała ≥ 40 do <60 kg	2400 mg
	Masa ciała ≥ 60 do <100 kg	2700 mg
	Masa ciała ≥ 100 kg	3000 mg
Dawka podtrzymująca	Masa ciała ≥ 40 do <60 kg	3000 mg
	Masa ciała ≥ 60 do <100 kg	3300 mg
	Masa ciała ≥ 100 kg	3600 mg
Sposób podania	Infuzja dożylna	
Miejsce podania	Szpital	
Częstotliwość	Dawka nasycająca, po 2 tygodniach podtrzymująca co 8 tygodni (Q8W)	
Czas trwania	Do remisji lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności	

Zasady przerywania leczenia	Brak zasad przerywania leczenia
------------------------------------	---------------------------------

†Pacjenci, którzy wcześniej nie byli leczeni C5i, oraz pacjenci leczeni innym inhibitorem układu dopełniacza, którzy zmieniają terapię na rawulizumab, rozpoczynają leczenie od dawki nasycającej, a następnie przechodzą na dawkę podtrzymującą.

W analizie uwzględniono, iż 5% pacjentów będzie charakteryzowało się masą powyżej 100 kg i będzie przyjmować najwyższą zarejestrowaną dawkę rawulizumabu. Dawkę rawulizumabu odpowiednią dla przedziałów masy 40-60 kg i 60-100 kg przyjmować będzie odpowiednio 30% i 65% pacjentów.

Tabela 4. Zestawienie sposobu dawkowania analizowanych technologii w ramach leczenia nasycającego i podtrzymującego

Substancja	Masa ciała	Leczenie nasycające		Leczenie podtrzymujące		
		L. dni	Sumaryczna ilość mg	Częstotliwość [dni]	Dawka [mg]	Średnia mg / dzień
Krowalimab	<100	28	2360	28	680	24,29
	≥100	28	2860	28	1020	36,43
Ekulizumab	≥40	28	2400	14	900	64,29
	≥40*	28	2400	14	1200	85,71
Rawulizumab	≥40 do <60	14	2400	56	3000	53,57
	≥60 do <100	14	2700	56	3300	58,93
	≥100	14	3000	56	3600	64,29

*dawka podwyższona w celu utrzymania optymalnej odpowiedzi na leczenie, zgodnie z Quist 2023 [2]

2.4 Typ analizy ekonomicznej

Zgodnie z danymi przedstawionymi w analizie klinicznej Piasky krowalimab jest nie gorszy w aspekcie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa względem założonych w ramach niniejszej analizy komparatorów, tj. ekulizumabu i rawulizumabu. W związku z powyższym jako najbardziej odpowiednią technikę analityczną w ramach oceny ekonomicznej dla leku Piasky przyjęto analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. cost-minimization analysis).

Ze względu na brak badań klinicznych, dowodzących wyższość ocenianej interwencji nad technologiami opcjonalnymi w rozważanym wskazaniu należy uznać, że zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji. W analizie przeprowadzono kalkulacje i obliczenia, o których mowa w §5 ust. 6 pkt 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań (MZ 24/10/2023) [3].

2.5 Perspektywa

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej (płatnik publiczny + świadczeniobiorca).

Ustalono, że wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej są tożsame, ze względu na proponowany sposób refundacji produktu leczniczego Piasky, tj. w ramach Programu Lekowego B.96, gdzie lek jest wydawany pacjentom bezpłatnie. W związku z tym zdecydowano się przedstawiać jednokrotnie wyniki reprezentujące obydwie perspektywy.

2.6 Horyzont czasowy i długość cyklu

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [5] oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań [3] analiza opłacalności uwzględnia horyzont czasowy obejmujący całe życie pacjenta (do momentu zgonu), przy założeniu maksymalnego wieku chorego równego 100 lat, co przekłada się w przybliżeniu na 60-letni horyzont w analizie podstawowej. Takie podejście uznano za odpowiednie, ponieważ przewiduje się, że *krowalimab* będzie wiązał się z różnicami w naliczanych kosztach do końca życia pacjenta. W modelu istnieje również możliwość skrócenia horyzontu czasowego analizy.

Długość cyklu w modelu wynosi 2 tygodnie, zastosowano korekty połowy cyklu dla stanów dotyczących zajścia epizodów przełomów hemolitycznych. Długość cyklu wyznaczono na podstawie częstości podawania w fazie podtrzymującej jednego z komparatorów – *ekulizumabu*.

2.7 Dyskontowanie

W związku z założeniem o możliwości dożywotniego stosowania *krowalimabu* w leczeniu PNH, w modelu uwzględniono dyskontowanie kosztów - roczna stopa dyskontowa na poziomie 5% naliczana jest od pierwszego cyklu modelu.

3. Metodyka analizy

3.1 Opis modelu

Model, na którym wykonano analizę ekonomiczną jest modelem globalnym, zaimplementowanym w programie MS Excel, dostosowanym do warunków polskich, poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych. Model został dostarczony przez Zleceniodawcę. Ma charakter modelu Markova, z czego stany zdrowotne jakie są wyróżnione to stan „bez BTH (przełomu hemolitycznego)”, „ze stwierdzonym BTH” oraz „zgon” (w ramach analizy wrażliwości przyjęto również dodatkowy stan zdrowotny stanowiący spontaniczną remisję – wyzdrowienie pacjenta). Żyjący pacjent w każdym cyklu modelu charakteryzuje się stałym prawdopodobieństwem doświadczenia przełomu hemolitycznego, po którym (w następnym cyklu) wraca do stanu „brak BTH”.

Model uwzględnia koszty nabycia leków, ich podania, przetoczenia krwi oraz wykorzystania zasobów medycznych podczas wystąpienia zdarzenia BTH. W każdym dwutygodniowym cyklu modelu obliczany jest odsetek pacjentów pozostających na leczeniu (tj. tych, którzy są żywi), aby oszacować koszty związane z nabyciem i podaniem leków. U pacjentów kontynuujących leczenie modeluje się wskaźnik zdarzeń BTH, aby uwzględnić koszty pojedynczego zwiększenia dawki dla krowalimabu, ekulizumabu i rawulizumabu, a także koszty związane z przetoczeniami krwi i wykorzystaniem zasobów medycznych. Założono, że część pacjentów leczonych ekulizumabem będzie wymagała stałego zwiększania dawki [2].

W tabeli poniżej przedstawiono przyjęte w modelowaniu koszty różniące między ramionami analizy, wraz komentarzem.

Tabela 5. Rodzaje kosztów różniących uwzględnione w modelowaniu

Rodzaj kosztów	Uwzględniono w analizie	Uzasadnienie
Koszt nabycia leków	Tak	Różnice między rozważanymi ramionami obejmują: + Koszty jednostkowe + Częstotliwości dawkowania + Wymagania dotyczące dawek nasycających + Wymagania dotyczące ciągłego zwiększania dawki + Wymagania dotyczące jednorazowego zwiększenia dawki po zdarzeniu BTH
Koszt podania	Tak	Różnice między rozważanymi ramionami obejmują: + Rodzaj podania + Częstotliwości dawkowania + Wymagania dotyczące dawek nasycających
Monitorowanie	Nie	Nie przewiduje się różnic w monitorowaniu między rozważanymi ramionami
Szczepionka meningokokowa i antybiotyki	Nie	Wymóg szczepionki meningokokowej i profilaktycznych antybiotyków jest taki sam dla wszystkich ramion
Przełom hemolityczny (BTH)	Nie	Zakłada się, że częstość zdarzeń BTH jest równoważna we wszystkich ramionach; jedyne różnice w kosztach dotyczą ciągłego lub jednorazowego zwiększania dawki, uwzględnione w obliczeniach
Przetoczenia krwi	Uwzględnione	Zakłada się równoważną częstość przetoczeń krwi we wszystkich ramionach, jednak koszty przetoczeń są uwzględnione w modelu, aby mogły różnić się w zależności od zdarzeń BTH

Zasoby medyczne	Uwzględnione	Nie przewiduje się różnic w wykorzystaniu zasobów medycznych, jednak koszty zasobów są uwzględnione w modelu, aby mogły różnić się w zależności od zdarzeń BTH
Zdarzenia niepożądane (AEs)	Nie	Nie przewiduje się istotnych różnic w AEs między ramionami (Analiza Kliniczna Piasky)

DODATKOWE ZAŁOŻENIA MODELU

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie dodatkowych założeń przyjętych w modelu wraz z uzasadnieniem merytorycznych ich przyjęcia.

Tabela 6. Zestawienie założeń przyjętych w modelu wraz z ich uzasadnieniem

Założenie	Uzasadnienie
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

3.2 Charakterystyka wejściowa populacji w modelu

Dane wejściowe populacji w modelu są zgodne z zbiorczymi danymi z badań COMMODORE 1 i COMMODORE 2, które wiernie odwzorowują charakterystykę populacji polskiej. Wiek wejściowy równy jest 42,7 lat, odsetek mężczyzn to 53%, a średnia masa pacjenta wynosi 70 kg, z czego podczas naliczania kosztów w modelu uwzględniono proporcje pacjentów o różnej masie, ze względu na odmienne dawkowanie w zależności od masy (i/lub wieku) pacjenta – dawkowanie opisane zostało w rozdziale 0 i rozdziale 2.3.

Dodatkowo uwzględniono w modelu możliwość zmiany parametrów umożliwiających modelowanie kosztów dla populacji pediatrycznej. Parametry zmieniające dotyczyły wieku (12 lat w momencie rozpoczęcia modelowania) oraz masy pacjenta (założono że pacjent pediatryczny do końca życia będzie mieścił się w zakresie wagowym 40-100 kg). Przyjęto, iż pacjent leczony będzie dożywotnio, pozostając w leczeniu w ramach programu lekowego po ukończeniu 18. roku życia.

Tabela 7. Charakterystyka wejściowa populacji w modelu

Cecha populacji	Wartość
Wiek wejściowy	42,7 lat
Wiek wejściowy dla pop. pediatrycznej	12 lat
Odsetek mężczyzn	53,0%
Średnia masa	70 kg

3.3 Parametry kliniczne

W modelu uwzględniono następujące dane kliniczne:

- + Częstość oraz typ przełomów hemolitycznych (BTH);
- + Przetoczenia krwi;
- + Spontaniczna remisja (wyłącznie w ramach analizy wrażliwości);
- + Prawdopodobieństwo zgonu.

PRZEŁOMY HEMOLITYCZNE (BTH)

Dwutygodniowe prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń BTH, równe 0,85% (suma prawdopodobieństw zmiany stanu z „brak BTH” na „BTH” podczas leczenia inhibitorem C5 i zmiany statusu z „brak BTH” na „CAC-BTH” (CAC, ang. complement-amplifying condition - schorzenia nasilająca aktywację dopełniacza) zostało zaczerpnięte z publikacji Quist 2023 [4] i założono, że jest ono równe dla wszystkich rozważanych terapii. Odsetek zdarzeń BTH w grupie leczonej ekulizumabem, które są związane z CAC (np. infekcje, choroby autoimmunologiczne, zabiegi chirurgiczne, ciężce i nowotwory) został przyjęty na poziomie 35,29% i został obliczony na podstawie danych opublikowanych w publikacji Quist 2023 [4]. W badaniach COMMODORE 1 i COMMODORE 2 w grupach ekulizumabu 6 z wszystkich stwierdzonych 17 zdarzeń BTH było związanych z CAC. W grupach leczonych krowalimabem i rawulizumabem odsetek zdarzeń BTH związanych z CAC ustalono na poziomie 100%.

PRZETOCZENIA KRWI

We wszystkich ramionach leczenia zastosowano identyczną częstość wykonania przetoczeń krwi. Wartość ta różni się w zależności od tego, czy w danym cyklu modelu wystąpi zdarzenie BTH. Wskaźniki te zostały wyprowadzone z dwutygodniowych prawdopodobieństw przetoczeń krwi w stanach „BTH” oraz „bez BTH”, zgłoszonych dla pacjentów leczonych ekulizumabem podanych w publikacji Quist 2023 [4]. Dwutygodniowe prawdopodobieństwa przedstawione zostały w tabeli poniżej.

Tabela 8. Dane dotyczące częstości przetoczeń krwi przyjęte w modelu

Zdarzenie	Dwutygodniowe prawdopodobieństwo wystąpienia
Przetoczenia krwi (brak BTH)	9%
Przetoczenia krwi (BTH)	30%

Średnia liczba jednostek krwi wymaganych przy przetoczeniu została zaciągnięta z publikacji Quist 2023 [4] i wynosi 1,59 w stanie „bez BTH” i 1,83 w stanie „BTH”.

SPONTANICZNA REMISJA

W modelu istnieje możliwość uwzględnienia w analizie wystąpienia spontanicznej remisji choroby. W analizie podstawowej częstość wystąpienia spontanicznej remisji ustawiona została na poziomie 0%, w ramach analizy wrażliwości dwutygodniowe prawdopodobieństwo przyjęto na poziomie 0,06% - na podstawie publikacji Hillmen 1995 [8].

PRAWDOPODOBIEŃSTWO ZGONU

Śmiertelność ogólną określono na podstawie tablic trwania życia z roku 2023 publikowanych przez GUS [9].

3.4 Użyteczności

Z uwagi na charakter przyjętej techniki analitycznej (CMA), w analizie ekonomicznej nie oceniano efektów zdrowotnych porównywanych interwencji, zakładając – w oparciu o przeprowadzoną analizę kliniczną (AKL Piasky 2024) – nie-gorszość krowalimabu w porównaniu do ekulizumabu i rawulizumabu.

3.5 Koszty i zużycie zasobów

Zgodnie z założonym typem analizy ekonomicznej, celem niniejszej analizy ekonomicznej jest porównanie kosztów leczenia pacjentów w analizowanej populacji w warunkach polskich.

Porównanie polega na zsumowaniu naliczanych kosztów leków oraz świadczeń osobno w grupach pacjentów leczonych produktem leczniczym Piasky (krowalimab) i komparatorów – ekulizumabu i rawulizumabu - w populacji chorych wcześniej nieleczonych inhibitorami C5 oraz leczonych wcześniej inhibitorami C5.

W ramach analizy kosztów brano pod uwagę przede wszystkim te dane, które można uznać za koszty różniące, tj. dla których wysokość ponoszonych kosztów była zależna od stosowanej technologii.

W analizie uwzględniono koszty zidentyfikowane na podstawie raportowanych w badaniach efektów zdrowotnych (częstość przetoczeń krwi, częstość występowania BTH) a także na podstawie zapisu Programu Lekowego B.96 koszty kwalifikacji, diagnozy w Programie, hospitalizacje i przyjęcia.

Wyniki analizy zostały przedstawione w dwóch wariantach: z uwzględnieniem zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) oraz bez jego uwzględnienia. W wariancie uwzględniającym RSS przyjęto, co następuje:

- + odnaleziono informację o cenie za miligram ekulizumabu, równą 43,7425 zł podstawie komunikatu DGL z dnia 28.08.2024 dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych od stycznia 2018 r. do czerwca 2024 r. [11] (średnia wyliczona z raportowanych cen za miligram od 09.2023 do 06.2024). Wraz z Obwieszczeniem MZ z dnia 18.09.2024 r. koszt ekulizumabu obniżono do poziomu niższego (36,49 zł/mg) niż raportowanego w komunikacie DGL (43,74 zł/mg). W związku z powyższym koszt ekulizumabu w wariancie uwzględniającym RSS przyjęto zgodnym z aktualnym Obwieszczeniem MZ [10].
- + rawulizumab – [REDACTED], przedstawiających rzeczywiste koszty z przetargów szpitalnych.

Koszty dotyczące poszczególnych świadczeń naliczanych w ramach analizy zaciągnięto z odpowiednich Zarządzeń Prezesa NFZ oraz Uchwał Rady NFZ i ich załączników.

Zebrane dane kosztowe zaimplementowano do udostępnionego przez Wnioskodawcę modelu ekonomicznego, opisanego szczegółowo w rozdziale 3.1.

3.5.1. Koszt wnioskowanej technologii

PIASKY

Produkt leczniczy Piasky obecnie nie jest finansowany ze środków publicznych. Zgodnie z przyjętymi przez Zleceniodawcę założeniami krowalimab, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej, będzie refundowany w ramach programu lekowego B.96 i będzie wydawany kwalifikującym się do programu świadczeniobiorcom bezpłatnie. W analizie przyjęto również, że finansowanie leku odbywać się będzie w ramach nowo wydzielonej grupy limitowej.

Na podstawie zasugerowanej przez Wnioskodawcę ceny zbytu netto leku Piasky oraz uwzględnieniu zapisów Ustawy o refundacji [12] wyznaczono urzędową cenę zbytu (UCZ), cenę hurtową brutto (CHB) oraz wysokość limitu finansowania (WLF).

Zaproponowany instrument dzielenia ryzyka

Cena leku Piasky przedstawiona została w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przyjęty w analizie koszt produktu leczniczego Piasky

	CZN	UCZ	CHB	WLF
RSS				
Bez RSS				
Piasky 340 mg	38 252,25 zł	41 312,43 zł	43 472,43 zł*	43 472,43 zł

*Zgodnie z art. 7 ust. 1. pkt 2 UoR marża nie może wynosić więcej niż 2 000 zł dla leku stosowanego w ramach programu lekowego

3.5.2. Koszt komparatorów

EKULIZUMAB

Ekulizumab stanowi standard opieki dla chorych z PNH w Polsce. Produkt leczniczy Soliris refundowany jest od 2018 roku w ramach programu lekowego. Cena leku zgodnie z Obwieszczeniami MZ zmieniała się na przestrzeni lat: w 2019, 2020 oraz 2023 roku. We wrześniu 2024 roku nastąpiła ostatnia zmiana ceny ekulizumabu. We wrześniu 2023 roku wprowadzono do refundacji lek biopodobny Bekemv, również zawierający ekulizumab.

Wzięto pod uwagę uśrednioną z miesięcy 09.2023-06.2024 cenę za miligram ekulizumabu raportowaną przez NFZ (Komunikat DGL z dnia 28.08.2024 r. dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do czerwca 2024 r.). Obecnie cena widniejąca na Obwieszczeniu MZ z dnia 18 września 2024 roku jest niższa niż ta raportowana przez NFZ do czerwca 2024 r., dlatego to właśnie cena z Obwieszczenia została wykorzystana w celu oszacowania różnicy kosztów stosowania krowalimabu względem ekulizumabu w wariantcie uwzględniającym RSS, jak i nieuwzględniającym zaproponowanego RSS. Porównanie cen z komunikatu NFZ oraz obecnej ceny widniejącej na Obwieszczeniu MZ zostało przedstawione w tabeli poniżej. Na podstawie publikacji Quist 2023 [4] przyjęto, że 20% chorych stosujących ekulizumab zmuszonych jest do przyjmowania stale podwyższonej dawki leku wynoszącej 1200 mg co dwa tygodnie. Zgodnie z ChPL Soliris należy podawać uzupełniające dawki w przypadku plazmaferezy, wymiany osocza, infuzji świeżego, mrożonego osocza lub dożylnego podania immunoglobulin. Zgodnie z analizą Quist 2023 [2] 20% chorych w Wielkiej Brytanii stosuje podwyższoną dawkę w celu utrzymania optymalnej odpowiedzi na leczenie.

Tabela 10. Przyjęty w analizie koszt ekulizumabu

	CZN	UCZ	CHB	WLF
Wariant z RSS				
Ekulizumab 300 mg komunikat DGL*	11 462,92 zł 38,2097 zł / mg	12 379,95 zł 41,2665 zł / mg	13 122,75 zł 43,7425 zł/mg	13 122,75 zł 43,7425 zł/mg
Ekulizumab 300 mg Obwieszczenie MZ	9 563,06 zł 31,8769 zł/mg	10 328,10 zł 34,4270 zł/mg	10 947,79 zł 36,4926 zł/mg	10 947,79 zł 36,4926 zł/mg
Wariant bez RSS				
Soliris, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	12 750,75 zł	13 770,81 zł	14 597,06 zł	10 947,79 zł
Bekemv, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	9 563,06 zł	10 328,10 zł	10 947,79 zł	10 947,79 zł

*z dnia 28.08.2024 dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych od stycznia 2018 r. do czerwca 2024 r. (średnia wyciągnięta z raportowanych cen za miligram od 09.2023 do 06.2024).

ULTOMIRIS (RAWULIZUMAB)

Rawulizumab jest drugą substancją czynną stanowiącą obecnie standard opieki dla chorych w PNH. Refundację produktu leczniczego Ultomiris rozpoczęto we wrześniu 2023 roku. Zgodnie z prośbą Agencji, zarówno w wariantcie nieuwzględniającym zaproponowany RSS, jak i uwzględniającym zaproponowanego RSS przyjęto cenę Ultomiris uzyskaną z raportów iKarpro.pl, przedstawiających rzeczywiste koszty z przetargów szpitalnych.

Tabela 11. Przyjęty w analizie koszt rawulizumabu

	CZN	UCZ	CHB	WLF
Wariant z RSS				
Ultomiris, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1100 mg	47 430,44 zł	51 224,88 zł	53 384,87 zł	53 384,87 zł
Ultomiris, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	11 481,03 zł	12 399,51 zł	14 559,51 zł	14 559,51 zł
Wariant bez RSS				
Ultomiris, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1100 mg	47 430,44 zł	51 224,88 zł	53 384,87 zł	53 384,87 zł
Ultomiris, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	11 481,03 zł	12 399,51 zł	14 559,51 zł	14 559,51 zł
Obwieszczenie MZ				
Ultomiris, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1100 mg	71 401,00 zł	77 113,08 zł	79 273,08 zł	79 273,08 zł
Ultomiris, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	19 473,00 zł	21 030,84 zł	22 292,69 zł	22 292,69 zł

3.5.3. Koszt podania leku

W analizie założono, że przyjęcie leku przez pacjenta może odbywać się ambulatoryjnie, w trakcie hospitalizacji jednodniowej lub (wyłącznie przy stosowaniu krowalimabu), w przypadku wykazania takiej chęci i przebytym treningu, samodzielnie przez pacjenta (brak naliczanych kosztów podania leku). W analizie przyjęto, że trening pacjenta odbywa się w ramach pierwszych 6 tygodni hospitalizacji lub przyjęć ambulatoryjnych w trakcie leczenia krowalimabem i nie jest naliczany dodatkowy koszt z tego tytułu.

Tabela 12. Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r. dla programu lekowego B.96 (Uchwała Rady NFZ Nr 5/2024/IV [13])

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	L. rozliczonych jednostek rozliczeniowych	L. osób	Wartość punktowa ¹	Koszt świadczenia ²
5.08.07.0000001	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	45	21	486,72	739,81 zł
5.08.07.0000002	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci	0	1	540,80	822,02 zł
5.08.07.0000003	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	1 172	60	486,72	739,81 zł
5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	330	23	108,16	164,40 zł
5.08.07.0000023	Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności	1 148	697	338,00	513,76 zł
5.08.08.0000106	Diagnostyka w programie leczenia chorych z nocną napadową hemoglobinurią - ekulizumab, pegcetakoplan	53	72	4 083,00	6 206,16 zł
5.08.08.0000214	Diagnostyka w programie leczenia chorych z nocną napadową hemoglobinurią - 1 rok terapii - rawulizumab	0	8	4 083,00	6 206,16 zł

1. Wartość punktowa pojedynczego rozliczenia świadczenia zgodna z Zarządzeniami 76/2024 DGL [14] oraz 175 / 2023 DGL [15]

2. Koszt punktu rozliczeniowego NFZ przyjęto na poziomie 1,52 zł dla Programów Lekowych na podstawie Obwieszczenia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 5 czerwca 2023 r. w sprawie rekomendacji nr 54/2023 z dnia 31 maja 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej[16]

Procentowy udział przyjęć ambulatoryjnych i hospitalizacji przyjęto na podstawie danych ze sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r. (Uchwała Rady NFZ Nr 5/2024/IV [13]). Procent pacjentów, którzy samodzielnie (lub z pomocą opiekuna) podają lek Piasky przyjęto na podstawie danych przedstawionych w publikacji Roth 2024 [17] (badanie COMMODORE 2). W publikacji przedstawiono zakres odsetków pacjentów, którzy samodzielnie przyjmowali krowalimab od 9. do 25 tygodnia badania – zakres ten wynosił od 17,1% do 31%. Po 25 tygodniach pierwotnej analizy odsetek ten stale rósł. W analizie podstawowej przyjęto konserwatywne założenie stanowiące o odsetku pacjentów przyjmujących lek samodzielnie równym 21% dla całego horyzontu analizy licząc od 7. tygodnia leczenia. Zestawienie przyjętych danych dla krowalimabu i komparatorów przedstawiono w tabeli poniżej. Diagnostyka w programie leczenia chorych na nocną napadową hemoglobinurię (kod świadczeń 5.08.08.0000106 lub 5.08.08.0000214)

będzie naliczany jednokrotnie. Świadczenie Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności będzie naliczana zgodnie z zapisem Programu Lekowego B.96.

Tabela 13. Procentowy udział hospitalizacji, przyjęć ambulatoryjnych oraz samodzielnych podań dla krowalimabu i komparatorów (po 9. tygodniu leczenia)

	Krowalimab	Ekulizumab	Rawulizumab
Hospitalizacja	62%	79%	79%
Przyjęcie ambulatoryjne	17%	21%	21%
Samodzielne podanie leku	21%	0%	0%
Suma	100%	100%	100%

Tabela 14. Częstotliwość wizyt związanych z monitorowaniem w PL B.96

Substancja	Faza nasycająca	Faza podtrzymująca
	Liczba wizyt	Częstotliwość wizyt
Krowalimab	5	Co 56 dni
Ekulizumab	5	Co 14 dni
Rawulizumab	5	Co 56 dni

3.5.4. Koszt przełomu hemolitycznego (BTH)

W analizie przyjęto, że na koszt całkowitego postępowania w przypadku wystąpienia przełomu hemolitycznego składa się szereg kosztów pośrednich. Częstość występowania BTH oraz proporcje realizacji wymaganych świadczeń związanych z przełomami hemolitycznymi opisane zostały w rozdziale 3.3 Parametry Kliniczne.

Do kosztów pośrednich zalicza się pojedyncze zwiększenie dawkowania krowalimabu, ekulizumabu lub rawulizumabu wynoszącego odpowiednio 340 mg, 300 mg i 300 mg substancji, które występuje u 40% pacjentów [2].

W przypadku stosowania ekulizumabu w modelu uwzględniono stałe podniesienia dawkowania leku do 1200 mg Q2W u 20% pacjentów, na podstawie analizy Quist 2023 [2].

Koszt przetoczenia krwi określono na podstawie oszacowań przedstawionych w ramach Analizy Ekonomicznej Ultomiris 2022, za pomocą Zarządzenia nr 37/2024/DSOZ [18] ws. określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne oraz Rozporządzenia MZ w sprawie określenia wysokości opłat za krew (Dz.U. 2018 poz. 1662). W szczególności brano pod uwagę produkty rozliczeniowe: Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z krwi pełnej (kod: 5.53.01.0001512), Napromieniowanie krwi lub jej składników (kod: 5.53.01.0001522) i Filtrowanie jednostki krwi lub jej składników (5.53.01.0001523).

Tabela 15. Zarządzenie nr 37/2024/DSOZ [18], 68/2024/DSOZ [19] Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa	Możliwość sumowania produktów
5.53.01.0001512	Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z krwi pełnej.	195	-
5.53.01.0001522	Napromieniowanie krwi lub jej składników	27	5.53.01.0001511 5.53.01.0001512 5.53.01.0001513 5.53.01.0001515 5.53.01.0001516 5.53.01.0001530
5.53.01.0001523	Filtrowanie jednostki krwi lub jej składników	81	5.53.01.0001511 5.53.01.0001512 5.53.01.0001513

W analizie przyjęto, że całkowity koszt jednostki przetoczonej krwi będzie stanowić sumę tych trzech świadczeń, czyli będzie wynosić 303 punkty, uwzględniając koszt punktu równy 1,52 zł (Obwieszczenie Prezesa AOTMiT [16]) 460,56 zł.

Koszt procedury przetoczenia krwi przyjęto na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 37/2024/DSOZ [18] w ramach świadczenia Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin (kod: 5.52.01.0001464), którego wycena wynosi 270 punktów, czyli (przyjmując analogiczne założenie o koszcie punktu) naliczany będzie koszt równy 410,40 zł.

W modelu przewidziane jest również naliczanie kosztów związanych z BTH polegających na hospitalizacji pacjenta, przyjęcia na oddział anestezjologii i intensywnej terapii, ewentualnej dializie oraz wizycie lekarskiej. Należy zwrócić uwagę na fakt, iż są to koszty nieróżniące między analizowanymi terapiami. Poniżej przedstawiono zestawienie danych kosztowych i źródeł poszczególnych świadczeń uwzględnianych w analizie ekonomicznej, na podstawie danych przedstawionych w publikacji Quist 2023 [4]. Założono, że koszt leczenia na Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii (OAIIT) będzie wynosił maksymalną możliwą kwotę (wartość punktowa 4 380) 6 657,60 zł (rozdz. 9.2).

Tabela 16. Zestawienie naliczanych kosztów świadczeń podczas wystąpienia BTH

Produkt	Kod produktu	Odsetek pacjentów wymagających świadczenia	Wartość punktowa produktu	Koszt sprawozdania produktu
Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia 37/2024/DSOZ [18]	5.51.01.0016006	23.0%	2 988	4 541,76 zł
Leczenie w OAIIT – ocena według skali TISS-28 37/2024/DSOZ [18]	5.53.01.00050xx	1.0%	4 906	7 457,12 zł
Dializa: intensywna hemodializa 68/2024 DSOZ [19]	5.53.01.0001478	4.0%	324	492,48 zł
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	5.08.07.0000004	100.0%	108,16	164,40 zł

3.6 Podsumowanie założeń przyjętych w modelu

Tabela 17. Zestawienie założeń przyjętych w modelu

Parametr	Wartość		Źródło
Typ analizy ekonomicznej	CMA		Na podstawie wyników AKL
Horyzont czasowy analizy	60 lat		Horyzont dożywności
Długość cyklu	2 tygodnie		Założenie
Dawkowanie	rozd. 0 i 2.3		ChPL Piasky [20], Soliris [21], Ultomiris [22]
Dyskontowanie	5%		Wytyczne AOTMiT [5]
Parametry kliniczne			
Początkowy wiek pacjenta w modelu	42,7 lat	COMMODORE 1 [1] COMMODORE 2 [17]	
Początkowy wiek pacjenta pediatrycznego	12 lat		
Średnia masa pacjenta	70 kg		
Odsetek pacjentów o masie: 40-60 kg	30%		
Odsetek pacjentów o masie: 60-100 kg	65%		
Odsetek pacjentów o masie: >100 kg	5%		
Odsetek mężczyzn	0,53		
Częstość wystąpienia BTH	0,85%	Quist 2023 [4]	
Częstość przetoczeń krwi	Brak BTH – 9% BTH – 30%	Quist 2023 [4]	
Częstość wystąpienia spontanicznej remisji	0%	Założenie	
Stale stosowana podwyższona dawka ekulizumabu (wyłącznie w grupie ECU)	20%	Quist 2023 [4]	
Odsetek pacjentów wymagających danego świadczenia w przypadku wystąpienia BTH			
Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia 37/2024/DSOZ	23,0%	Quist 2023 [4]	
Leczenie w OAIiT – ocean według skali TISS-28	1,0%		
Dializa: intensywna hemodializa 68 / 2024 DSOZ	4,0%		
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	100,0%		
	Krowalimab	Ekulizumab	Rawulizumab
Hospitalizacja	62%	79%	79%
Przyjęcie ambulatoryjne	17%	21%	21%
Samodzielne podanie leku	21%	0%	0%
Suma	100%	100%	100%
Parametry kosztowe			
CZN Piasky 340 mg RSS			Dane od Zleceniodawcy
CZN Piasky 340 mg bez RSS	38 252,25 zł		Dane od Zleceniodawcy
CZN Ekulizumab 300 mg (w wariantach z RSS i bez RSS)	9 563,06 zł		Obwieszczenie MZ z dnia 18 września 2024 roku [10]

CHB Rawulizumab 300 mg (wariant z RSS i bez RSS)	14 559,51 zł	
CHB Rawulizumab 1100 mg (wariant z RSS i bez RSS)	53 384,87 zł	
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	739,81 zł	Zarządzenia 76/2024 DGL [14] oraz 175 / 2023 DGL [15] Obwieszczenie Prezesa AOTMiT [16]
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	739,81 zł	
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	164,40 zł	
Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności	513,76 zł	
Diagnostyka w programie leczenia chorych z nocną napadową hemoglobinurią - ekulizumab, pegcetakoplan	6 206,16 zł	
Diagnostyka w programie leczenia chorych z nocną napadową hemoglobinurią - 1 rok terapii - rawulizumab	6 206,16 zł	
Całkowity koszt jednostki przetoczonej krwi	460,56 zł	Zarządzenie nr 68/2024/DSOZ [19]
Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	4 541,76 zł	37/2024/DSOZ [18]
Leczenie w OAiT – ocean według skali TISS-28	7 457,12 zł	
Dializa: intensywna hemodializa	492,48 zł	68 / 2024 DSOZ [19]
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	164,40 zł	Zarządzenia 76/2024 DGL [14] oraz 175 / 2023 DGL [15]

3.7 Analiza wrażliwości

W analizie podstawowej przyjęto wartości, które najlepiej odzwierciedlają sytuację refundacyjną w Polsce oraz charakterystykę wnioskowanej populacji. Dla parametrów, które uznane zostały za kluczowe przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości. Zmiany parametrów przyjmowano arbitralnie lub przyjmowano zmianę parametrów o +20%/-20%. Poniżej zamieszczone zostało zestawienie założeń w analizach wrażliwości.

Tabela 18. Analizowane scenariusze w jednokierunkowej analizie wrażliwości

Scenariusz	Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w scenariuszu
SA1	Horyzont czasowy (lata)	60	10
SA2	Horyzont czasowy (lata)	60	30
SA3	Dyskontowanie	5%	0%
SA4	Wiek początkowy (lata) – populacja zbiorcza z COMMODORE 1 i COMMODORE 2	42,7	34,16
SA5	Wiek początkowy (lata) – populacja zbiorcza z COMMODORE 1 i COMMODORE 2	42,7	51,24
SA6	Średnia masa ciała (kg) - populacja zbiorcza z COMMODORE 1 i COMMODORE 2	70	56
SA7	Średnia masa ciała (kg) - populacja zbiorcza z COMMODORE 1 i COMMODORE 2	70	84

SA8	Proporcje masy ciała pacjenta - Dorośli: ≥ 100 kg - Połączona populacja z badań COMMODORE 1 i COMMODORE 2	0,05	0,04
SA9	Proporcje masy ciała pacjenta - Dorośli: ≥ 100 kg - Połączona populacja z badań COMMODORE 1 i COMMODORE 2	0,05	0,06
SA10	Proporcje masy ciała pacjenta - Dorośli: ≥ 60 kg do < 100 kg - Połączona populacja z badań COMMODORE 1 i COMMODORE 2	0,65	0,52
SA11	Proporcje masy ciała pacjenta - Dorośli: ≥ 60 kg do < 100 kg - Połączona populacja z badań COMMODORE 1 i COMMODORE 2	0,65	0,78
SA12	Proporcje masy ciała pacjenta - Dorośli: ≥ 40 kg do < 60 kg - Połączona populacja z badań COMMODORE 1 i COMMODORE 2	0,3	0,24
SA13	Proporcje masy ciała pacjenta - Dorośli: ≥ 40 kg do < 60 kg - Połączona populacja z badań COMMODORE 1 i COMMODORE 2	0,3	0,36
SA14	Prawdopodobieństwo 2-tygodniowe - Wszystkie zabiegi - Zdarzenia BTH	0,01	0,008
SA15	Prawdopodobieństwo 2-tygodniowe - Wszystkie zabiegi - Zdarzenia BTH	0,01	0,012
SA16	Prawdopodobieństwo 2-tygodniowe - Wszystkie metody leczenia - Transfuzje krwi (brak stanów BTH)	0,09	0,07
SA17	Prawdopodobieństwo 2-tygodniowe - Wszystkie metody leczenia - Transfuzje krwi (brak stanów BTH)	0,09	0,11
SA18	Prawdopodobieństwo 2-tygodniowe - Wszystkie metody leczenia - Transfuzje krwi (stany BTH)	0,3	0,24
SA19	Prawdopodobieństwo 2-tygodniowe - Wszystkie metody leczenia - Transfuzje krwi (stany BTH)	0,3	0,36
SA20	Prawdopodobieństwo 2-tygodniowe - Wszystkie metody leczenia - Spontaniczna remisja	0	0,006
SA21	Prawdopodobieństwo 2-tygodniowe - Wszystkie metody leczenia - Spontaniczna remisja	0	0,007
SA22	Odsetek zdarzeń BTH związanych z CAC	0,35	0,28
SA23	Odsetek zdarzeń BTH związanych z CAC	0,35	0,42
SA24	CHB (zł) - Krowalimab -10%		
SA25	CHB (zł) - Krowalimab +10%		
SA26	CHB (zł) - Ekulizumab -10%	10947,79	9853,01
SA27	CHB (zł) - Ekulizumab +10%	10947,79	12042,57
SA28	CHB (zł) - Rawulizumab -10%	22292,69	20063,42
SA29	CHB (zł) - Rawulizumab +10%	22292,69	24521,96
SA30	Koszt transfuzji krwi	732,29	585,83
SA31	Koszt transfuzji krwi	732,29	878,75
SA32	Średnia liczba jednostek na transfuzję krwi (bez stanów BTH)	1,59	1,27
SA33	Średnia liczba jednostek na transfuzję krwi (bez stanów BTH)	1,59	1,91
SA34	Średnia liczba jednostek na transfuzję krwi (stany BTH)	1,83	1,46
SA35	Średnia liczba jednostek na transfuzję krwi (stany BTH)	1,83	2,2
SA36	Podanie samodzielne Krowalimab - Hospitalizacje	739,81	591,85
SA37	Podanie samodzielne Krowalimab - Hospitalizacje	739,81	887,77
SA38	Podanie samodzielne Krowalimab - Przyjęcie ambulatoryjne	164,4	131,52
SA39	Podanie samodzielne Krowalimab - Przyjęcie ambulatoryjne	164,4	197,28
SA40	Koszty transfuzji czerwonych krwinek	460,56	368,45
SA41	Koszty transfuzji czerwonych krwinek	460,56	552,67
SA42	Koszt za dzień - Hospitalizacja na oddziale ogólnym	4541,76	3633,41

SA43	Koszt za dzień - Hospitalizacja na oddziale ogólnym	4541,76	5450,11
SA44	Koszt za dzień - Hospitalizacja na oddziale intensywnej terapii	7457,12	5965,7
SA45	Koszt za dzień - Hospitalizacja na oddziale intensywnej terapii	7457,12	8948,54
SA46	Koszt za 2 tygodnie - Dializa	492,48	393,98
SA47	Koszt za 2 tygodnie - Dializa	492,48	590,98
SA48	Koszt za wizytę u specjalisty	164,4	131,52
SA49	Koszt za wizytę u specjalisty	164,4	197,28
SA50	Odsetek pacjentów wymagających hospitalizacji na oddziale ogólnym na zdarzenie BTH	0,23	0,18
SA51	Odsetek pacjentów wymagających hospitalizacji na oddziale ogólnym na zdarzenie BTH	0,23	0,28
SA52	Odsetek pacjentów wymagających hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii na zdarzenie BTH	0,09	0,07
SA53	Odsetek pacjentów wymagających hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii na zdarzenie BTH	0,09	0,11
SA54	Odsetek pacjentów wymagających dializy na zdarzenie BTH	0,04	0,03
SA55	Odsetek pacjentów wymagających dializy na zdarzenie BTH	0,04	0,05
SA56	Odsetek pacjentów wymagających dializy bez zdarzenia BTH	0,1	0,08
SA57	Odsetek pacjentów wymagających dializy bez zdarzenia BTH	0,1	0,12

4. Wyniki

4.1 Wyniki analizy podstawowej

Zestawienie wyników analizy minimalizacji kosztów (CMA) stosowania produktu leczniczego Piasky w leczeniu pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), nieleczonych wcześniej inhibitorami C5 lub pacjentów stabilnych po co najmniej 6 miesiącach leczenia innym inhibitorem C5 przedstawiono w tabelach poniżej. Wyniki dla porównania z rawulizumabem dla populacji nieleczonych wcześniej inhibitorami C5 oraz stabilnych po co najmniej 6 miesiącach leczenia ekulizumabem są tożsame ze względu na sposób naliczania kosztów w kolejnych cyklach leczenia (diagnostyka w Programie, monitorowanie leczenia w Programie, rozpoczęcie leczenia od dawki nasycającej). Wyniki przedstawiono w przybliżeniu do jednego złotego.

4.1.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS

Tabela 19. Wyniki analizy ekonomicznej - krowalimab vs. ekulizumab (wariant RSS) [zł]

	Krowalimab	Ekulizumab	Krowalimab vs. Ekulizumab
Koszt leków (zarejestrowane dawki)	██████████	11 211 325	██████████
Koszt leków (pojedyncze zwiększenie dawki)	██████████	5 546	██████████
Koszt leków (stałe podwyższenie dawki)	██████████	3 731 281	██████████
Koszt podania leku	██████████	265 004	██████████
Koszt diagnostyki i monitorowania w Programie	██████████	224 744	██████████
Koszt BTH	██████████	34 874	██████████
Koszt całkowity	██████████	15 472 774	██████████

Zgodnie z przeprowadzoną analizą ekonomiczną stosowanie krowalimabu będzie ██████████ tańsze względem stosowania ekulizumabu w wariantcie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka.

Tabela 20. Wyniki analizy ekonomicznej - krowalimab vs. rawulizumab (wariant RSS) [zł]

	Krowalimab	Rawulizumab	Krowalimab vs. Rawulizumab
Koszt leków (zarejestrowane dawki)	██████████	16 758 223	██████████
Koszt leków (pojedyncze zwiększenie dawki)	██████████	20 898	██████████
Koszt leków (stałe podwyższenie dawki)	██████████	0	██████████
Koszt podania leku	██████████	67 451	██████████
Koszt diagnostyki i monitorowania w Programie Lekowym	██████████	62 354	██████████
Koszt BTH	██████████	34 874	██████████
Koszt całkowity	██████████	16 943 799	██████████

Zgodnie z przeprowadzoną analizą ekonomiczną stosowanie krowalimabu będzie ██████████ tańsze względem stosowania rawulizumabu w wariantcie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka.

4.1.2. Wyniki nieuwzględniające RSS

Tabela 21. Wyniki analizy ekonomicznej - krowalimab vs. ekulizumab (wariant bez RSS) [zł]

	Krowalimab	Ekulizumab	Krowalimab vs. Ekulizumab
Koszt leków (zarejestrowane dawki)	19 199 165	11 211 325	7 987 839
Koszt leków (pojedyncze zwiększenie dawki)	62 397	5 546	56 851
Koszt leków (stałe podwyższenie dawki)	0	3 731 281	-3 731 281
Koszt podania leku	107 235	265 004	-157 769
Koszt diagnostyki i monitorowania w Programie Lekowym	62 354	224 744	-162 391
Koszt BTH	34 874	34 874	0
Koszt całkowity	19 466 024	15 472 774	3 993 250

Zgodnie z przeprowadzoną analizą ekonomiczną stosowanie krowalimabu będzie o 3,99 mln zł droższe względem stosowania ekulizumabu w wariantcie nieuwzględniającym proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 22. Wyniki analizy ekonomicznej - krowalimab vs. rawulizumab (wariant bez RSS) [zł]

	Krowalimab	Rawulizumab	Krowalimab vs. Rawulizumab
Koszt leków (zarejestrowane dawki)	19 199 165	16 758 223	2 440 942
Koszt leków (pojedyncze zwiększenie dawki)	62 397	20 898	41 499
Koszt leków (stałe podwyższenie dawki)	0	0	0
Koszt podania leku	107 235	67 451	39 784
Koszt diagnostyki i monitorowania w Programie Lekowym	62 354	62 353,5	0
Koszt BTH	34 874	34 874	0
Koszt całkowity	19 466 024	16 943 799	2 522 225

Zgodnie z przeprowadzoną analizą ekonomiczną stosowanie krowalimabu będzie o 2,5 mln zł droższe względem stosowania rawulizumabu w wariantcie nieuwzględniającym proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

4.1.3. Zestawienie kosztów terapii w 2-letnim horyzoncie czasowym

Poniżej przedstawiono zestawienie naliczanych kosztów w I i II roku analizy ekonomicznej, z pominięciem wpływu dyskontowania kosztów, śmiertelności populacji generalnej oraz kosztów świadczeń związanych z wystąpieniem BTH (koszty nieróżniące). Poniższe wyniki uwzględniają zaproponowany instrument dzielenia ryzyka.

I ROK TERAPII Z WŁĄCZENIEM DAWEK NASYCAJĄCYCH

Tabela 23. Zestawienie naliczanych kosztów porównywanych terapii w horyzoncie pierwszych 52 tygodni leczenia (włączając dawki nasycające)

	Krowalimab	Ekulizumab	Rawulizumab
Koszt leków (zarejestrowane dawki + stałe podwyższenie dawki ekulizumabu)	██████████	928 372 zł	1 105 613 zł
Koszt leków (pojedyncze zwiększenie dawki)	██████████	968 zł	1 287 zł
Koszt podania leku	██████████	17 331 zł	4 488 zł
Koszt diagnostyki i monitorowania w Programie Lekowym	██████████	20848 zł	11472 zł
Koszt całkowity	██████████	967 519 zł	1 122 860 zł

I ROK TERAPII Z WYŁĄCZENIEM DAWEK NASYCAJĄCYCH (LECZENIA PODTRZYMUJĄCEGO)

Tabela 24. Zestawienie naliczanych kosztów porównywanych terapii w horyzoncie pierwszych 52 tygodni leczenia wyłączając dawki nasycające (leczenie podtrzymujące)

	Krowalimab	Ekulizumab	Rawulizumab
Koszt leków (zarejestrowane dawki + stałe podwyższenie dawki ekulizumabu)	██████████	910 855 zł	1 017 346 zł
Koszt leków (pojedyncze zwiększenie dawki)	██████████	968 zł	1 287 zł
Koszt podania leku	██████████	16 093 zł	4 023 zł
Koszt diagnostyki i monitorowania w Programie Lekowym	██████████	14 642 zł	5 266 zł
Koszt całkowity	██████████	942 558 zł	1 027 922 zł

PIERWSZE DWA LATA TERAPII (WŁĄCZAJĄC DAWKI NASYCAJĄCE)

Tabela 25. Zestawienie naliczanych kosztów porównywanych terapii w horyzoncie pierwszych 52 tygodni leczenia wyłączając dawki nasycające (leczenie podtrzymujące)

	Krowalimab	Ekulizumab	Rawulizumab
Koszt leków (zarejestrowane dawki + stałe podwyższenie dawki ekulizumabu)	██████████	1 839 227 zł	2 122 959 zł
Koszt leków (pojedyncze zwiększenie dawki)	██████████	968 zł	1 287 zł
Koszt podania leku	██████████	33 424 zł	8 511 zł
Koszt diagnostyki i monitorowania w Programie Lekowym	██████████	34 206 zł	14 812 zł
Koszt całkowity	██████████	1 908 793 zł	2 148 855 zł

Na podstawie powyższych wyników można wnioskować, iż minimalny wynik inkrementalny porównania krowalimabu z ekulizumabem zauważalny jest jedynie w pierwszym roku, przy uwzględnieniu dawek nasycających. Już w drugim roku horyzontu analizy sumaryczne naliczane koszty stosowania terapii krowalimabem wykazują opłacalność krowalimabu względem obydwu technologii opcjonalnych.

4.1.4. Podsumowanie wyników analizy podstawowej

W ramach analizy ekonomicznej wykazano, iż stosowanie produktu leczniczego Piasky we wskazaniu zgodnym z wnioskowanym jest

- + tańsze w porównaniu do stosowania terapii rawulizumabem
- + tańsze w porównaniu do stosowania terapii ekulizumabem

w wariantcie uwzględniającym zaproponowany instrument dzielenia ryzyka oraz:

- + droższe w porównaniu do stosowania terapii rawulizumabem
- + droższe w porównaniu do stosowania terapii ekulizumabem

w wariantcie nieuwzględniającym zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

4.2 Wyniki analizy ekonomicznej dla populacji pediatrycznej

W celu przedstawienia wyników analizy ekonomicznej dla populacji pediatrycznej zmodyfikowano model dodając opcję w arkuszu przedstawiającym główne wyniki analizy zmieniającą parametry wejściowe pacjenta w modelu. Parametry zmieniające dotyczyły wieku (12 lat w momencie rozpoczęcia modelowania) oraz masy pacjenta (założono że pacjent pediatryczny do końca życia będzie mieścił się w zakresie wagowym 40-100 kg, tj. w zakresie wagowym 40-60 kg znajduje się 35%, a w zakresie 60-100 kg 65% pacjentów). Przyjęto, iż pacjent leczony będzie dożywotnio, pozostając w leczeniu w ramach programu lekowego po ukończeniu 18. roku życia. Zgodnie z treścią Programu Lekowego pacjent pediatryczny do ukończenia 18 lat stosować może alternatywnie wyłącznie ekulizumab, z tego względu przedstawiono w tym wariantcie porównanie wyłącznie z ekulizumabem. Otrzymane wyniki przedstawiono poniżej.

4.2.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS

Tabela 26. Wyniki analizy ekonomicznej w populacji pediatrycznej - krowalimab vs. ekulizumab (wariant RSS) [zł]

	Krowalimab	Ekulizumab	Krowalimab vs. Ekulizumab
Koszt leków (zarejestrowane dawki)	██████████	13 066 074	██████████
Koszt leków (pojedyncze zwiększenie dawki)	██████████	6 463	██████████
Koszt leków (stałe podwyższenie dawki)	██████████	4 349 530	██████████
Koszt podania leku	██████████	308 760	██████████
Koszt diagnostyki i monitorowania w Programie	██████████	260 706	██████████
Koszt BTH	██████████	40 648	██████████
Koszt całkowity	██████████	18 032 181	██████████

Zgodnie z przeprowadzoną analizą ekonomiczną stosowanie krowalimabu będzie ██████████ tańsze względem stosowania ekulizumabu w wariantcie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka.

4.2.2. Wyniki nieuwzględniające RSS

Tabela 27. Wyniki analizy ekonomicznej w populacji pediatrycznej - krowalimab vs. ekulizumab (wariant bez RSS) [zł]

	Krowalimab	Ekulizumab	Krowalimab vs. Ekulizumab
Koszt leków (zarejestrowane dawki)	21 803 882	13 066 074	21 803 882
Koszt leków (pojedyncze zwiększenie dawki)	72 718	6 463	72 718
Koszt leków (stałe podwyższenie dawki)	0	4 349 530	0
Koszt podania leku	124 587	308 760	124 587
Koszt diagnostyki i monitorowania w Programie Lekowym	71 344	260 706	71 344
Koszt BTH	40 648	40 648	40 648
Koszt całkowity	22 113 179	18 032 181	4 080 997

Zgodnie z przeprowadzoną analizą ekonomiczną stosowanie krowalimabu będzie o 4,08 mln zł droższe względem stosowania ekulizumabu w wariantcie nieuwzględniającym proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

4.3 Wyniki analizy progowej

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 24/10/2023 [3]), obliczając ceny zbytu netto jednostkowego opakowania produktu leczniczego Piasky 340 mg w sposób, aby koszt terapii krowalimabem był równy kosztowi terapii komparatorami (tak aby inkrementalny koszt pomiędzy porównywanymi technologiami wynosił 0 zł).

Tabela 28. Wyniki analizy progowej (analizy ceny maksymalnej) dla leku Piasky

Cena progowa/ maksymalna leku Piasky			
	Bez RSS	RSS	
vs. ekulizumab	30 101 zł		
vs. rawulizumab	33 001 zł		

Zgodnie z wynikami przeprowadzonej analizy progowej dla leku Piasky w wariantcie bez RSS maksymalna cena netto, przy której koszt stosowania krowalimabu byłby równy kosztowi stosowania ekulizumabu i rawulizumabu jest równa:

- + vs ekulizumab 30 101 zł
- + vs rawulizumab 33 001 zł

Natomiast w wariantcie uwzględniającym RSS:

- + vs ekulizumab [REDACTED]
- + vs rawulizumab [REDACTED]

Wyniki analizy progowej dla populacji pediatrycznej vs. ekulizumab:

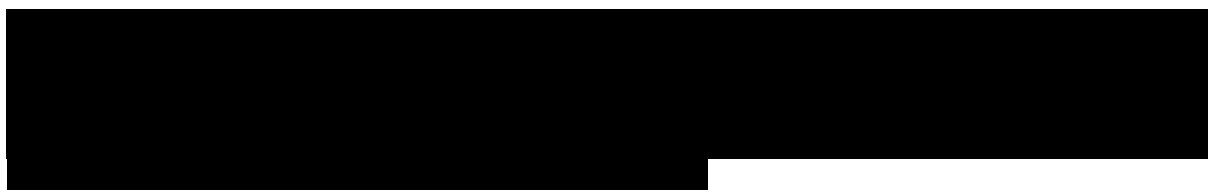
- + wariant RSS: [REDACTED].
- + wariant bez RSS: 30 890 zł.

Wyliczone ceny maksymalne są wyższe niż zaproponowana cena zbytu netto produktu leczniczego Piasky z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Oszacowana w związku z zachodzeniem okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji [12] cena zbytu netto leku Piasky jest tożsama z ceną progową wyznaczoną w ramach analizy podstawowej względem ekulizumabu, co wynika z jednakowego efektu zdrowotnego porównywanych technologii.

4.4 Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości z wykazanymi różnicami między analizą podstawową a danym scenariuszem analizy wrażliwości. Zdecydowano się przedstawić wyniki dla tych scenariuszy, które powodują rzeczywistą zmianę kosztów inkrementalnych. Objasnienia scenariuszy przedstawiono w rozdziale 3.7.

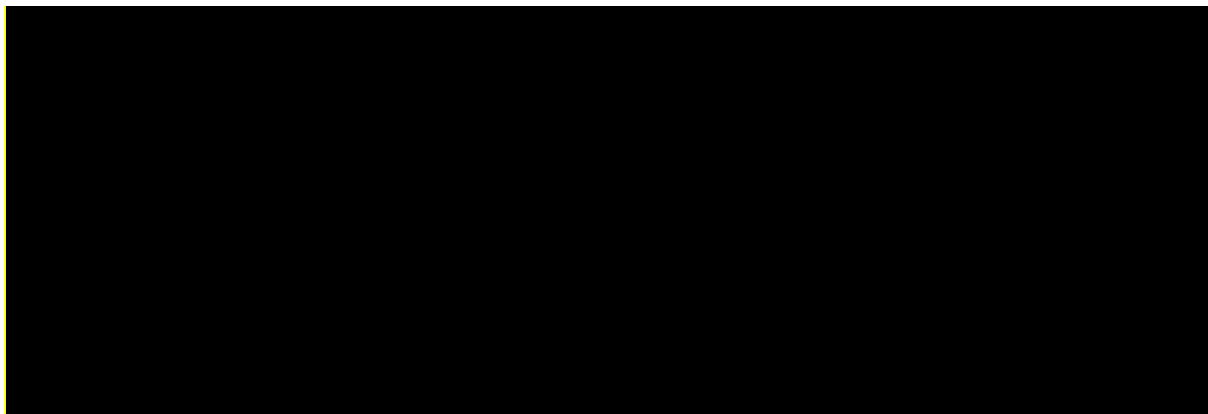


4.4.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS

VS. EKULIZUMAB

Tabela 29. Wyniki analizy wrażliwości względem ekulizumabu (RSS) [zł]

Nr scenariusza	Wynik	Różnica względem analizy podstawowej	Nr scenariusza	Wynik	Różnica względem analizy podstawowej
SA26			SA27		
SA24			SA25		
SA8			SA9		
SA1			SA2		
SA36			SA37		
SA10			SA11		
SA4			SA5		
SA12			SA13		
SA14			SA15		
SA38			SA39		
SA22			SA23		
SA3					

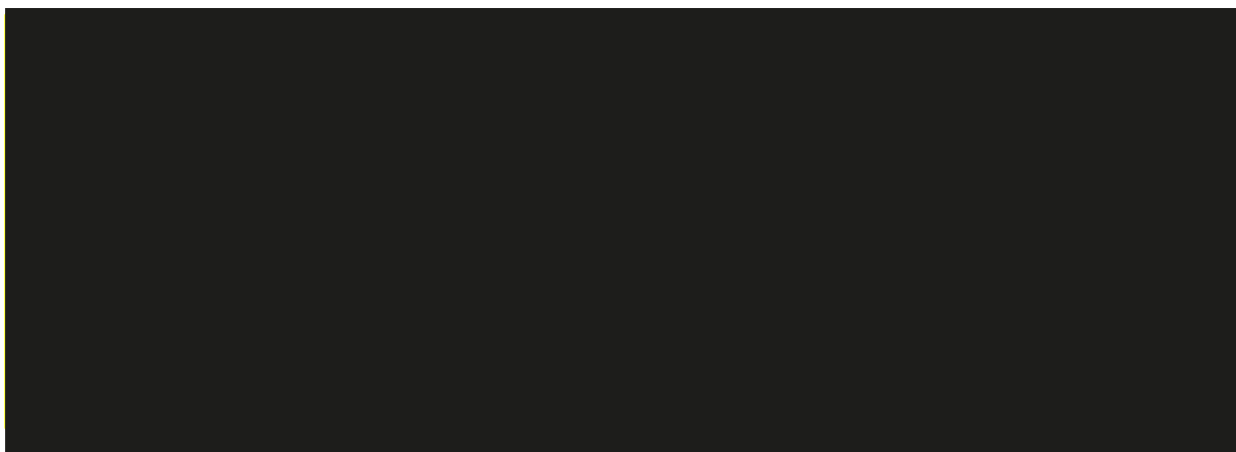


Rysunek 1. Wykres typu tornado - wyniki analizy wrażliwości dla porównania z ekulizumabem (RSS)

VS. RAWULIZUMAB

Tabela 30. Wyniki analizy wrażliwości względem rawulizumabu (RSS) [zł]

Nr scenariusza	Wynik	Różnica względem analizy podstawowej	Nr scenariusza	Wynik	Różnica względem analizy podstawowej
SA1			SA2		
SA28			SA29		
SA24			SA25		
SA10			SA11		
SA4			SA5		
SA12			SA13		
SA8			SA9		
SA36			SA37		
SA14			SA15		
SA38			SA39		
SA 3					



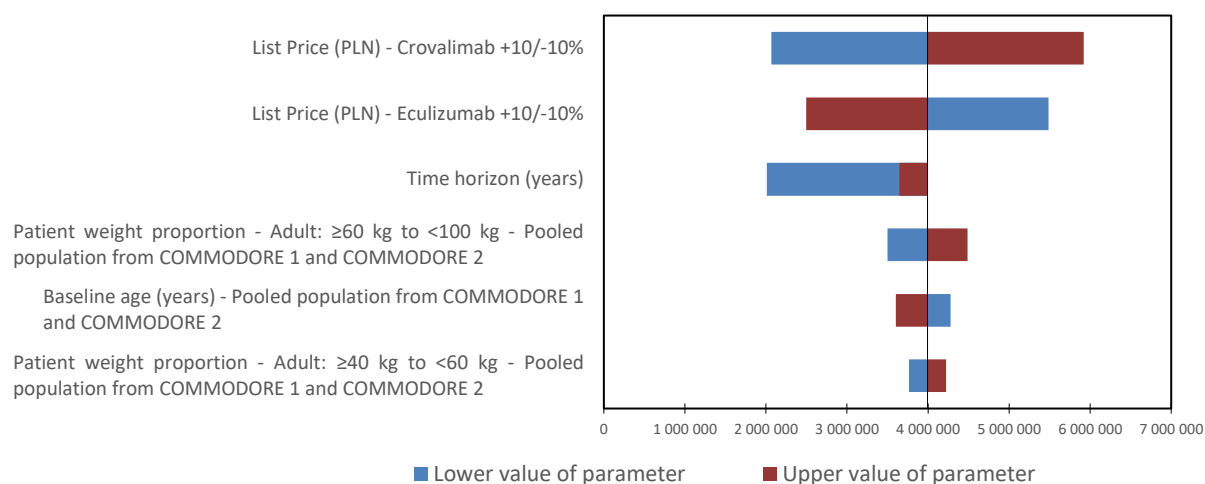
Rysunek 2. Wykres typu tornado - wyniki analizy wrażliwości dla porównania z rawulizumabem (RSS)

4.4.2. Wyniki nieuwzględniające RSS

VS. EKULIZUMAB

Tabela 31. Wyniki analizy wrażliwości względem ekulizumabu (bez RSS) [zł]

Nr scenariusza	Wynik	Różnica względem analizy podstawowej	Nr scenariusza	Wynik	Różnica względem analizy podstawowej
SA24	2 060 068	-1 919 916	SA25	5 899 901	1 919 916
SA26	5 474 800	1 494 815	SA27	2 485 169	-1 494 815
SA1	2 004 563	-1 975 421	SA2	3 633 687	-346 298
SA10	3 486 957	-493 028	SA11	4 473 012	493 028
SA4	4 265 162	285 178	SA5	3 591 617	-388 368
SA12	3 752 433	-227 551	SA13	4 207 536	227 551
SA8	3 849 252	-130 733	SA9	4 110 718	130 733
SA36	4 009 805	29 820	SA37	3 950 164	-29 820
SA14	3 970 187	-9 797	SA15	3 989 753	9 769
SA38	3 981 718	1 734	SA39	3 978 251	-1 734
SA22	3 981 169	1 184	SA23	3 978 800	-1 184
SA3	2 060 068	-1 919 916			

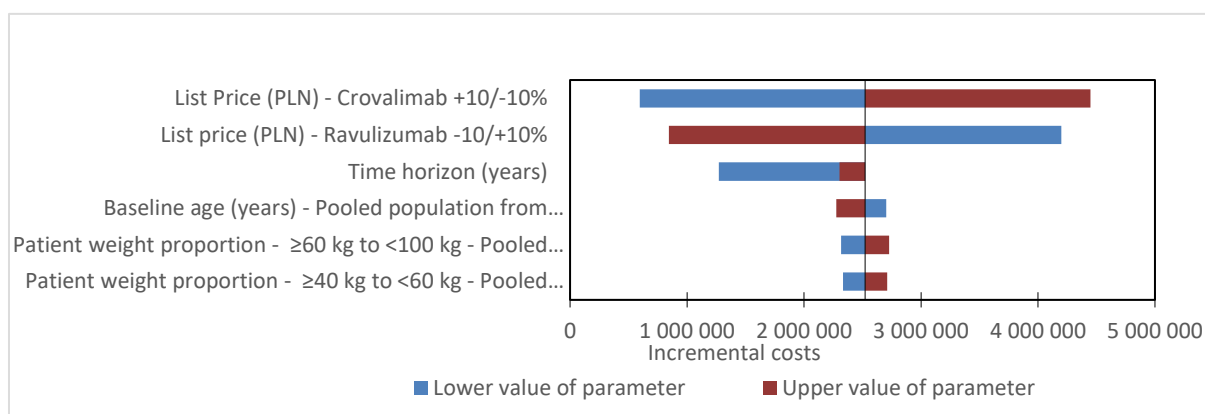


Rysunek 3. Wykres typu tornado - wyniki analizy wrażliwości dla porównania z ekulizumabem (bez RSS)

VS. RAWULIZUMAB

Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości względem rawulizumabu (bez RSS) [zł]

Nr scenariusza	Wynik	Różnica względem analizy podstawowej	Nr scenariusza	Wynik	Różnica względem analizy podstawowej
SA24	596 069	-1 926 156	SA2	2 303 005	-219 220
SA28	4 200 137	1 677 912	SA11	2 728 470	206 245
SA1	1 271 718	-1 250 507	SA 5	2 276 376	-245 849
SA10	2 315 980	-2 06 245	SA25	4 448 381	1 926 156
SA4	2 702 750	180 525	SA29	844 313	-1 677 912
SA12	2 333 338	-188 887	SA13	2 711 111	188 886
SA36	2 514 746	-7 479	SA9	2 615 281	93 056
SA14	2 513 520	-8 705	SA37	2 529 704	7 479
SA8	2 429 168	-93 057	SA15	2 530 903	8 678
SA38	2 521 747	-478	SA39	2 522 703	478
SA3	2 507 464	-14 761			



Rysunek 4. Wykres typu tornado - wyniki analizy wrażliwości dla porównania z rawulizumabem (bez RSS)

5. Walidacja modelu

Przeprowadzono walidację modelu w celu wykrycia potencjalnych błędów. Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) 2016 [5], w niniejszej analizie przeprowadzono walidację modelu, obejmującą trzy etapy: walidację wewnętrzną, walidację konwergencji oraz walidację zewnętrzną. Analiza wrażliwości przedstawiona w niniejszej analizie stanowi element walidacji wewnętrznej.

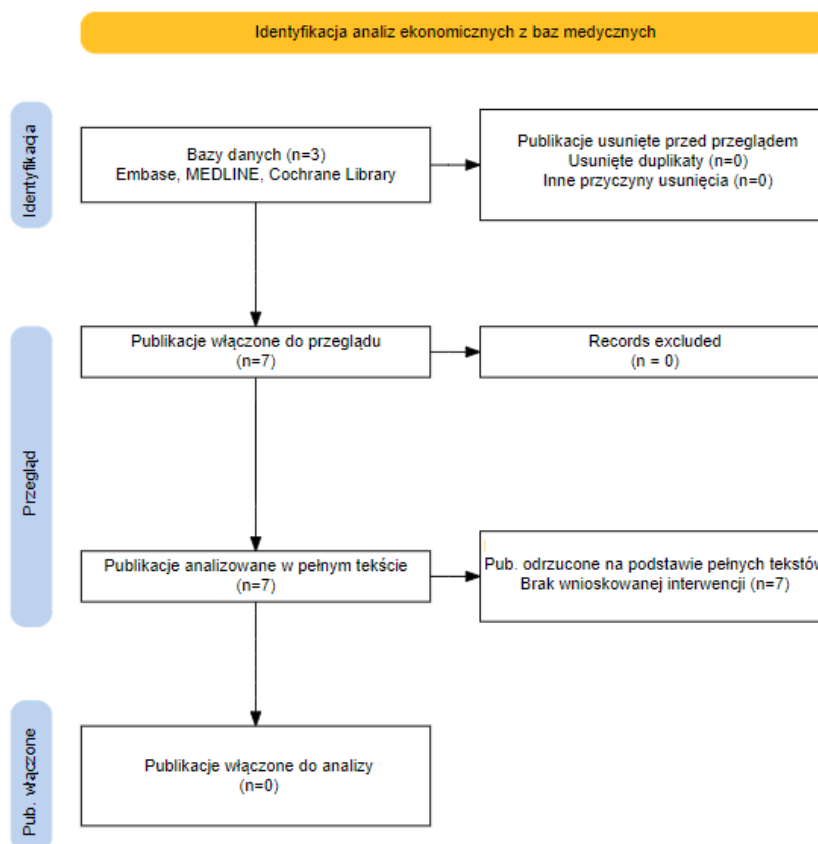
5.1 Walidacja wewnętrzna

Walidacja wewnętrzna modelu obejmowała weryfikację wartości parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzano także, czy wprowadzenie wartości zerowych lub skrajnych dla wybranych parametrów (włącznie z modyfikowanymi w ramach analizy wrażliwości) przynosiło oczekiwane efekty i kierunek w końcowych wynikach modelu, w szczególności w przypadku różnic w całkowitych kosztach między interwencją a komparatorami.

Ponadto weryfikacja obejmowała ogólny przegląd funkcjonalności modelu, analiza wartości wprowadzonych w komórkach danych wejściowych, a także odtworzeniu kluczowych komponentów modelu.

5.2 Walidacja konwergencji

Celem walidacji konwergencji jest porównanie modelu opisanego w analizie z innymi modelami dotyczącymi porównania wnioskowanej technologii z potencjalnymi komparatorami. Strategię wyszukiwania dla przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych opisano w rozdziale 9.1. Przegląd przeprowadzono zgodnie z zapisami wytycznych AOTMiT, Rozporządzenia MZ oraz zgodnie z wytycznymi przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [23]. Na podstawie analizy pełnych tekstów nie włączono żadnych analiz spełniających kryteria włączenia. Poniżej przedstawiono diagram PRISMA dla przeglądu analiz ekonomicznych.



Rysunek 5. Diagram PRISMA dla przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych

5.3 Walidacja zewnętrzna

Celem walidacji zewnętrznej jest ocena wiarygodności przyjętych wartości (np. parametrów klinicznych) i zgodności sposobu ich modelowania z danymi empirycznymi oraz wynikami długoterminowymi badań.

Kliniczne dane wejściowe dotyczące częstości i charakteru występowania BTH, częstości wykonywanych przetoczeń krwi oraz zmiany dawkowania leków zostały oparte na opublikowanej literaturze (Quist 2023 [4], Roth 2024 [17], Hillmen 1995 [8]), stanowiącej najlepsze dostępne źródło. W analizie ekonomicznej Quist 2023 przeprowadzono analizę w horyzoncie dożywotnim.

PORÓWNANIE Z ANALIZĄ EKONOMICZNĄ ULTOMIRIS 2022

Walidacji zewnętrznej dokonano przy pomocy analizy ekonomicznej, przeprowadzonej dla innego inhibitora C5 – rawulizumabu. Dokument dotyczy stosowania rawulizumabu (Ultomiris) [24] w leczeniu PNH u dorosłych pacjentów. Analiza została przygotowana przez firmę MAHTA Sp. z o.o. na zlecenie Swixx BioPharma i opiera się na ocenie kosztów oraz korzyści zdrowotnych wynikających z zastosowania rawulizumabu w porównaniu do ekulizumabu, który jest aktualnie stosowanym lekiem w terapii PNH.

Populację badaną stanowili dorośli pacjenci z PNH, u których występuje hemoliza i co najmniej jeden objaw kliniczny świadczący o dużej aktywności choroby lub pacjenci stabilni klinicznie, którzy byli leczeni ekulizumabem przez co najmniej 6 miesięcy.

Analizę wykonano na podstawie modelu semi-Markowa, opartym na macierzach przejść między różnymi stanami zdrowotnymi, uwzględniającym długość cykli leczenia (2-tygodniowe interwały), dostosowanym do warunków polskiego systemu opieki zdrowotnej. W modelu uwzględniono różne stany zdrowotne pacjentów, takie jak brak zdarzeń hemolitycznych, wystąpienie przełomów hemolitycznych (C5-BTH i CAC-BTH), zgon związany z PNH i inne. Dane do modelu pochodzą z dwóch badań klinicznych: ALXN1210-PNH-301 i ALXN1210-PNH-302 do wyznaczenia prawdopodobieństw przejść między stanami oraz do estymacji kosztów i efektów zdrowotnych.

Modele opierają się na wynikach randomizowanych badań klinicznych i uwzględniają różnice w ryzyku wystąpienia przełomów hemolitycznych między rawulizumabem a ekulizumabem.

Wyniki zdrowotne oceniane w analizie:

- + Lata życia skorygowane jakością (QALY);
- + Unikanie przetoczenia krwi (ang. transfusion avoidance, TA);
- + Normalizacja stężenia dehydrogenazy mleczanowej (LDH);
- + Czas do wystąpienia przełomów hemolitycznych;
- + Poprawa jakości życia mierzona m.in. kwestionariuszem FACIT-Fatigue.

Wyniki:

Rawulizumab wykazuje porównywalną skuteczność do ekulizumabu w zapobieganiu przełomom hemolitycznym, a zauważano również przewagę w kontekście rzadszego występowania epizodów hemolitycznych. W badaniach wskazano, że rawulizumab ma podobny profil bezpieczeństwa do ekulizumabu. Analiza opłacalności wykazała, że stosowanie rawulizumabu jest ekonomicznie uzasadnione z perspektywy płatnika publicznego, zwłaszcza biorąc pod uwagę możliwość uzyskania dodatkowych lat życia skorygowanych jakością (QALY).

PORÓWNANIE Z ANALIZĄ EKONOMICZNĄ SOLIRIS 2016

Do walidacji wykorzystano również analizę ekonomiczną przeprowadzoną dla leku ekulizumab. Dokument dotyczy analizy kosztów i korzyści stosowania ekulizumabu (Soliris) [25] w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii (PNH). Celem tej analizy było oszacowanie wartości klinicznej i ekonomicznej ekulizumabu w kontekście leczenia pacjentów z PNH w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (Best Supportive Care, BSC).

Populacja obejmuje dorosłych pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią (PNH), u których występuje hemoliza i co najmniej jeden objaw wskazujący na wysoką aktywność choroby. Model uwzględnia również pacjentów stabilnych klinicznie, którzy wcześniej byli leczeni ekulizumabem lub wymagali leczenia wspomagającego (BSC) w postaci przetoczeń krwi.

Przeprowadzono analizę kosztów i konsekwencji (Cost-Consequence Analysis, CCA). Model analityczny stanowił model Markowa, oceniający skuteczność ekulizumabu, który opisuje przebieg choroby w postaci przejść pomiędzy stanami zdrowotnymi pacjenta. Model przewidywał 7 stanów zdrowia, które uwzględniały kluczowe komplikacje kliniczne związane z PNH, takie jak zakrzepica i schyłkowa niewydolność nerek (ESRF, ang. end-stage renal failure). Inne powikłania, takie jak przewlekła niewydolność nerek, nadciśnienie płucne, uszkodzenie przewodu pokarmowego, bóle i zmęczenie, nie zostały uwzględnione w modelu z powodu braku dostępnych danych.

Wyniki zdrowotne oceniane w analizie:

- + Lata życia (Life Years Gained, LYG): Liczba dodatkowych lat życia uzyskana dzięki zastosowaniu ekulizumabu;
- + Lata życia skorygowane jakością (QALY): Uwzględniono wskaźnik lat życia w pełnym zdrowiu jako miarę efektywności leczenia;
- + Częstość występowania powikłań: Zmniejszenie ryzyka zakrzepicy i rozwoju schyłkowej niewydolności nerek;
- + Jakość życia: Ocena wpływu leczenia na jakość życia pacjentów, w tym redukcję zmęczenia, bólu brzucha oraz innych objawów typowych dla PNH.

Wyniki analizy:

- + Leczenie ekulizumabem przynosi istotne korzyści zdrowotne;
- + W porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC), stosowanie ekulizumabu wydłuża czas przeżycia pacjentów oraz poprawia jakość ich życia;
- + Pacjenci leczeni ekulizumabem uzyskali średnio 18,4 lat życia skorygowanych jakością (QALY), podczas gdy pacjenci leczeni BSC osiągnęli 5,3 QALY;
- + Całkowite koszty leczenia ekulizumabem w dożywotnim horyzoncie czasowym były wyższe niż koszty BSC, jednak ze względu na rzadkość choroby oraz uzyskane korzyści zdrowotne, terapia jest uznawana za klinicznie istotną.

Na podstawie powyższego można twierdzić o zbliżonym podejściu analitycznym, przyjętym w niniejszej Analizie Ekonomicznej do podejścia prezentowanego w powyżej opisanych, przy uwzględnieniu obowiązującej sytuacji refundacyjnej. Kwalifikacja chorych pacjentów została przyjęta analogicznie, jedynie analiza dotycząca leku Ultomiris uwzględniała populację dorosłych. W analizie leku Ultomiris również przyjęto metodę analityczną polegającą na analizie minimalizacji kosztów. Dla leku Soliris przyjęto analizę kosztów i konsekwencji, co było zgodne z brakiem wówczas aktywnego komparatora. Na podstawie powyższego można twierdzić o prawidłowo dobranym podejściu w niniejszej Analizie Ekonomicznej, uwzględniając obecną sytuację refundacyjną.

6. Dyskusja i ograniczenia

POPULACJA

Populacja docelowa obejmuje pacjentów spełniających kryteria rejestracyjne zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Piasky, czyli dorosłych oraz dzieci i młodzież w wieku 12 lat i starszych, o masie ciała wynoszącej co najmniej 40 kg, z napadową nocną hemoglobinurią (PNH, ang. paroxysmal nocturnal haemoglobinuria). Grupa ta obejmuje:

- + pacjentów z hemolizą i objawami klinicznymi wskazującymi na wysoką aktywność choroby,
- + pacjentów klinicznie stabilnych po co najmniej 6-miesięcznym leczeniu inhibitorem białka C5 dopełniacza,

spełniających kryteria kwalifikacji oraz nieobjętych kryteriami wykluczenia określonymi we wnioskowanym Programie Lekowym B.96.

METODYKA

Podczas tworzenia modelu globalnego autorzy brali pod uwagę koszt nabycia leków, koszt podania, przetoczenie krwi oraz zasoby medyczne potrzebne do zastosowania danego leczenia. Wybrano najbardziej efektywne techniki pozwalające na uzyskanie wiarygodnych oszacowań i minimalizowanie ryzyka błędów wynikających z braków danych (np. niekompletnych informacji z wizyt). Na podstawie wyników przedstawionych w analizie klinicznej Piasky zdecydowano się przedstawić analizę minimalizacji kosztów. W ramach analizy przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz jednokierunkową analizę wrażliwości, które potwierdziły poprawność generowanych wyników i ich stabilność w zależności od przyjętych wartości parametrów w modelu. Kliniczne dane wejściowe dotyczące częstości i charakteru występowania BTH, częstości wykonywanych przetoczeń krwi oraz zmiany dawkowania leków zostały oparte na opublikowanej literaturze (Quist 2023, jako najbardziej dokładna analiza ekonomiczna porównawcza stosowania rawulizumabu i ekulizumabu w populacji europejskiej, Roth 2024, Hillmen 1995). W analizie ekonomicznej Quist 2023 przeprowadzono analizę w horyzoncie dożywotnym. Model dostosowano do warunków polskich poprzez implementację kosztów nabycia substancji zgodnie z Obwieszczeniem MZ oraz kosztów realizacji świadczeń na podstawie odpowiednich zarządzeń DGL, DSOZ oraz Uchwał Rady NFZ.

Zgodnie z zaleceniami AOTMiT wyszukiwano pokrewnych analiz, które zostały wykonane wcześniej z uwzględnieniem krowalimabu. Wykonano przegląd systematyczny na podstawie strategii wyszukiwania przedstawionej w rozdziale 9.1. W ramach przeglądu nie odnaleziono żadnej analizy ekonomicznej dotyczącej wnioskowanej cząsteczki.

WYNIKI

Zgodnie z przeprowadzoną analizą ekonomiczną, w wariantcie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka oraz koszty komparatorów na poziomie efektywnego kosztu refundacji, stosowanie krowalimabu będzie [REDACTED] tańsze względem stosowania ekulizumabu i rawulizumabu odpowiednio.

W wariantcie nieuwzględniającym proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla krowalimabu ani istniejących w systemie RSS dotyczących komparatorów, stosowanie krowalimabu względem stosowania ekulizumabu będzie wiązało się z dodatkowym kosztem na pacjenta, wynoszącym 3,99 mln zł. Względem kosztu stosowania rawulizumabu, koszt stosowania krowalimabu jest wyższy o 2,52 mln zł.

Zgodnie z wynikami przeprowadzonej analizy maksymalna cena netto, przy której koszt stosowania krowalimabu w wariantcie z RSS byłby równy kosztowi stosowania ekulizumabu i rawulizumabu jest równa [REDACTED] dla porównania z ekulizumabem i [REDACTED] dla porównania z rawulizumabem. Wyliczone ceny maksymalne są wyższe niż zaproponowana cena zbytu netto produktu leczniczego Piasky z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

W przypadku porównania krowalimabu z ekulizumabem i rawulizumabem, analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na wartość porównywanych kosztów stosowania substancji mają alternatywne założenia o koszcie nabycia leków.

OGRANICZENIA ANALIZY

- + Częstości realizowania świadczeń odnoszących się do hospitalizacji i przyjęć ambulatoryjnych rozpatrywano na podstawie danych dla Programu Lekowego, a nie dla poszczególnych substancji – realne odsetki mogą się różnić w zależności od stosowanego leku w Programie.
- + Wszelkie ograniczenia wykazane w ramach analizy klinicznej Piasky, dotyczące wnioskowania o skuteczności klinicznej porównywanych substancji mają również wpływ na niniejszą Analizę Ekonomiczną.

7. Wnioski

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że lek Piasky (*krowalimab*) w wariantcie uwzględniającym RSS jest interwencją opłacalną, wiążącą się z redukcją całkowitych kosztów leczenia pacjenta w horyzoncie dożywotnim, w porównaniu zarówno z ekulizumabem, jak i rawulizumabem. W wariantcie nieuwzględniającym RSS nadal wykazywano opłacalność względem stosowania rawulizumabu. Jednocześnie należy zauważyć, że przedstawione wyniki dla wariantu nieuwzględniającego proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka stanowią wyłącznie formalność. W rzeczywistości treść zaproponowanego instrumentu definiuje rzeczywistą cenę nabycia substancji *krowalimab*.

W toku tworzenia niniejszej analizy ekonomicznej nie odnaleziono danych dotyczących rzeczywistej ceny leku Ultomiris. W ramach analizy wrażliwości przyjęto scenariusz obniżający tę cenę. W owym scenariuszu analizy wrażliwości nadal wykazywano opłacalność względem rawulizumabu.

Na podstawie wykazanej opłacalności stosowania *krowalimabu* względem komparatorów należy twierdzić o zasadności wprowadzenia leku Piasky do refundacji w ramach Programu Lekowego B.96 i traktować technologię jako element rozszerzający wachlarz możliwości terapeutycznych w leczeniu PNH przy jednoczesnej istotnej poprawie standardu opieki poprzez rzadsze podania leku w porównaniu do ekulizumabu oraz możliwość samodzielnego podawania leku. Możliwość szybkiego, samodzielnego podania *krowalimabu* podskórnie w warunkach domowych pozwala na zaoszczędzenie czasu pacjenta oraz na odciążenie personelu medycznego, w porównaniu z podaniem pozostałych komparatorów, dla których podanie przewidywane jest w warunkach szpitalnych lub ambulatoryjnych.

8. Zgodność analizy ekonomicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ

Element / definicja	Podstawa	Komentarz (rozdział analizy)
Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	§ 5. ust. 1 pkt 1	2, 3, 4.1.
Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	§ 5. ust. 1 pkt 2	3.7, 4.3.
Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:		
w populacji wskazanej we wniosku	§ 5. ust. 1 pkt 3	9.1
w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	§ 5. ust. 1 pkt 3	9.1
Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: + oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii + oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii	§ 5. ust. 2 pkt 1 lit. a; § 5. ust. 2 pkt 1 lit. b	3.3., 3.4., 3.5.
Oszacowanie kosztu uzyskania		
dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	§ 5. ust. 2 pkt 2	n.d. – typ analizy: CMA
dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	§ 5. ust. 2 pkt 3	n.d.
Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	§ 5. ust. 2 pkt 4	n.d.
Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano następujących oszacowań: + Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, + Oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią oraz przeprowadzonych kalkulacji	§ 5. ust. 2 pkt 5	4.2.
Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań wymienionych powyżej oraz przeprowadzonych kalkulacji	§ 5. ust. 2 pkt 6	2, 3, 4.1.
Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	§ 5. ust. 3	4.2.
Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	§ 5. ust. 4	4.2.

Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 5 ustawy, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2–4 oraz ust. 6, powinny być przedstawione w następujących wariantach: 1) z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. 2) bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	§ 5. ust. 5	4.3
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji, analiza ekonomiczna zawiera:		
oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii	§ 5. ust. 6 pkt 1	4.1
oszacowanie współczynnika efektów zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych	§ 5. ust. 6 pkt 2	4.1 przy założeniu o braku różnic w efektywności klinicznej
kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2	§ 5. ust. 6 pkt 3	4.2
Dokument elektroniczny umożliwiający:		
powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa powyżej	§ 5. ust. 2 pkt 7	zawiera
przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	§ 5. ust. 2 pkt 7	zawiera
Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	§ 5. ust. 8	n.d.
Analiza wrażliwości zawiera:		
określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań: + Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, + Oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	§ 5. ust. 9 pkt 1	3.7
uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	§ 5. ust. 9 pkt 2	3.7
Oszacowania: + Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, + Oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią + uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	§ 5. ust. 9 pkt 3	4.3
z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	§ 5. ust. 10	2.5, 4.1
z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	§ 5. ust. 10	2.5, 4.1
Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	§ 5. ust. 11	2.6

Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	§ 5. ust. 7	2.7
--	-------------	-----

9. Załączniki

9.1 Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

Tabela 33. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w Cochrane Library 23.09.2024

ID	Kwerenda	Wynik
#1	("Piasky"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#2	crovalimab	49
#3	#1 OR #2	49
#4	'economic review' OR 'cost effectiveness' OR 'cost-effectiveness' OR 'pharmacoeconomic' OR 'cost minimization' OR 'cost-minimization' OR 'cost utility' OR 'cma' OR 'cea' OR 'cua' OR 'economic' OR 'cost' OR 'costs' OR 'economic evaluation'	113071
#5	#3 AND #4	0

Tabela 34. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w Embase 23.09.2024

ID	Kwerenda	Wynik
#1	'crovalimab'/exp OR 'crovalimab'	135
#2	'Piasky'	2
#3	#1 OR #2	135
#4	'economic review' OR 'cost effectiveness' OR 'cost-effectiveness' OR 'pharmacoeconomic' OR 'cost minimization' OR 'cost-minimization' OR 'cost utility' OR 'cma' OR 'cea' OR 'cua' OR 'economic' OR 'cost' OR 'costs' OR 'economic evaluation'	1918942
#5	#3 AND #4	7

Tabela 35. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w Medline (via Pubmed) 23.09.2024

ID	Kwerenda	Wynik
#1	"crovalimab"	23
#2	"Piasky"	1
#3	#1 OR #2	23
#4	'economic review' OR 'cost effectiveness' OR 'cost-effectiveness' OR 'pharmacoeconomic' OR 'cost minimization' OR 'cost-minimization' OR 'cost utility' OR 'cma' OR 'cea' OR 'cua' OR 'economic' OR 'cost' OR 'costs' OR 'economic evaluation'	1,836,942
#5	#3 AND #4	0

9.2 Tabela wartości punktowych leczenia na OAiIT

Tabela 36. Zestawienie świadczeń rozliczanych w ramach leczenia na Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii (OAiIT)

Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa
5.53.01.0005019	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 19 pkt	851
5.53.01.0005020	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 20 pkt	914
5.53.01.0005021	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 21 pkt	978
5.53.01.0005022	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 22 pkt	1 044
5.53.01.0005023	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 23 pkt	1 112
5.53.01.0005024	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 24 pkt	1 182
5.53.01.0005025	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 25 pkt	1 254
5.53.01.0005026	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 26 pkt	1 328
5.53.01.0005027	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 27 pkt	1 405
5.53.01.0005028	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 28 pkt	1 484
5.53.01.0005029	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 29 pkt	1 566
5.53.01.0005030	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 30 pkt	1 652
5.53.01.0005031	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 31 pkt	1 740
5.53.01.0005032	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 32 pkt	1 832
5.53.01.0005033	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 33 pkt	1 927
5.53.01.0005034	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 34 pkt	2 027
5.53.01.0005035	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 35 pkt	2 131
5.53.01.0005036	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 36 pkt	2 239
5.53.01.0005037	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 37 pkt	2 352
5.53.01.0005038	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 38 pkt	2 470
5.53.01.0005039	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 39 pkt	2 594
5.53.01.0005040	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 40 pkt	2 722
5.53.01.0005041	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 41 pkt	2 857
5.53.01.0005042	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 42 pkt	2 998
5.53.01.0005043	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 43 pkt	3 145
5.53.01.0005044	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 44 pkt	3 298
5.53.01.0005045	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 45 pkt	3 459
5.53.01.0005046	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 46 pkt	3 627
5.53.01.0005047	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 47 pkt	3 803
5.53.01.0005048	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 48 pkt	3 987
5.53.01.0005049	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 49 pkt	4 179
5.53.01.0005050	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 50 pkt	4 380
5.53.01.0005051	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 51 pkt	4 380
5.53.01.0005052	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 52 pkt	4 380
5.53.01.0005053	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 53 pkt	4 380
5.53.01.0005054	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 54 pkt	4 380
5.53.01.0005055	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 55 pkt	4 380
5.53.01.0005056	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 56 pkt	4 380
5.53.01.0005057	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 57 pkt	4 380
5.53.01.0005058	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 58 pkt	4 380
5.53.01.0005059	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 59 pkt	4 380
5.53.01.0005060	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 60 pkt	4 380
5.53.01.0005061	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 61 pkt	4 380
5.53.01.0005062	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 62 pkt	4 380
5.53.01.0005063	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 63 pkt	4 380

5.53.01.0005064	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 64 pkt	4 380
5.53.01.0005065	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 65 pkt	4 380
5.53.01.0005066	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 66 pkt	4 380
5.53.01.0005067	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 67 pkt	4 380
5.53.01.0005068	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 68 pkt	4 380
5.53.01.0005069	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 69 pkt	4 380
5.53.01.0005070	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 70 pkt	4 380
5.53.01.0005071	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 71 pkt	4 380
5.53.01.0005072	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 72 pkt	4 380
5.53.01.0005073	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 73 pkt	4 380
5.53.01.0005074	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 74 pkt	4 380
5.53.01.0005075	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 75 pkt	4 380
5.53.01.0005076	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 76 pkt	4 380
5.53.01.0005077	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 77 pkt	4 380
5.53.01.0006016	Leczenie w OAiIT dla dzieci - ocena według skali TISS-28 dla dzieci - 16 pkt	749
5.53.01.0006017	Leczenie w OAiIT dla dzieci - ocena według skali TISS-28 dla dzieci - 17 pkt	816
5.53.01.0006018	Leczenie w OAiIT dla dzieci - ocena według skali TISS-28 dla dzieci - 18 pkt	884
5.53.01.0006019	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 19 pkt	953
5.53.01.0006020	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 20 pkt	1 023
5.53.01.0006021	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 21 pkt	1 096
5.53.01.0006022	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 22 pkt	1 170
5.53.01.0006023	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 23 pkt	1 246
5.53.01.0006024	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 24 pkt	1 324
5.53.01.0006025	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 25 pkt	1 404
5.53.01.0006026	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 26 pkt	1 488
5.53.01.0006027	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 27 pkt	1 573
5.53.01.0006028	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 28 pkt	1 662
5.53.01.0006029	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 29 pkt	1 754
5.53.01.0006030	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 30 pkt	1 850
5.53.01.0006031	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 31 pkt	1 949
5.53.01.0006032	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 32 pkt	2 052
5.53.01.0006033	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 33 pkt	2 159
5.53.01.0006034	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 34 pkt	2 270
5.53.01.0006035	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 35 pkt	2 387
5.53.01.0006036	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 36 pkt	2 508
5.53.01.0006037	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 37 pkt	2 634

[illegible]

5.53.01.0006068	Leczenie w OAiT dla dzieci/ OAiT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 68 pkt	4 906
5.53.01.0006069	Leczenie w OAiT dla dzieci/ OAiT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 69 pkt	4 906
5.53.01.0006070	Leczenie w OAiT dla dzieci/ OAiT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 70 pkt	4 906
5.53.01.0006071	Leczenie w OAiT dla dzieci/ OAiT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 71 pkt	4 906
5.53.01.0006072	Leczenie w OAiT dla dzieci/ OAiT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 72 pkt	4 906
5.53.01.0006073	Leczenie w OAiT dla dzieci/ OAiT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 73 pkt	4 906
5.53.01.0006074	Leczenie w OAiT dla dzieci/ OAiT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 74 pkt	4 906
5.53.01.0006075	Leczenie w OAiT dla dzieci/ OAiT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 75 pkt	4 906
5.53.01.0006076	Leczenie w OAiT dla dzieci/ OAiT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 76 pkt	4 906
5.53.01.0006077	Leczenie w OAiT dla dzieci/ OAiT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 77 pkt	906

10. Spis tabel

Tabela 1. Schemat dawkowania krowalimabu przyjęty w analizie	10
Tabela 2. Schemat dawkowania ekulizumabu przyjęty w analizie	11
Tabela 3. Schemat dawkowania rawulizumabu przyjęty w analizie	11
Tabela 4. Zestawienie sposobu dawkowania analizowanych technologii w ramach leczenia nasycającego i podtrzymującego	12
Tabela 5. Rodzaje kosztów różniących uwzględnione w modelowaniu	14
Tabela 6. Zestawienie założeń przyjętych w modelu wraz z ich uzasadnieniem	15
Tabela 7. Charakterystyka wejściowa populacji w modelu	15
Tabela 8. Dane dotyczące częstości przetoczeń krwi przyjęte w modelu	16
Tabela 9. Przyjęty w analizie koszt produktu leczniczego Piasky	18
Tabela 10. Przyjęty w analizie koszt ekulizumabu	19
Tabela 11. Przyjęty w analizie koszt rawulizumabu	19
Tabela 12. Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r. dla programu lekowego B.96 (Uchwała Rady NFZ Nr 5/2024/IV [13])	20
Tabela 13. Procentowy udział hospitalizacji, przyjęć ambulatoryjnych oraz samodzielnych podań dla krowalimabu i komparatorów (po 9. tygodniu leczenia)	21
Tabela 14. Częstość wizyt związanych z monitorowaniem w PL B.96	21
Tabela 15. Zarządzenie nr 37/2024/DSOZ [18], 68/2024/DSOZ [19] Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia	22
Tabela 16. Zestawienie naliczanych kosztów świadczeń podczas wystąpienia BTH	22
Tabela 17. Zestawienie założeń przyjętych w modelu	23
Tabela 18. Analizowane scenariusze w jednokierunkowej analizie wrażliwości	24
Tabela 19. Wyniki analizy ekonomicznej - krowalimab vs. ekulizumab (wariant RSS) [zł]	27
Tabela 20. Wyniki analizy ekonomicznej - krowalimab vs. rawulizumab (wariant RSS) [zł]	27
Tabela 21. Wyniki analizy ekonomicznej - krowalimab vs. ekulizumab (wariant bez RSS) [zł]	28
Tabela 22. Wyniki analizy ekonomicznej - krowalimab vs. rawulizumab (wariant bez RSS) [zł]	28
Tabela 23. Zestawienie naliczanych kosztów porównywanych terapii w horyzoncie pierwszych 52 tygodni leczenia (włączając dawki nasycające)	29
Tabela 24. Zestawienie naliczanych kosztów porównywanych terapii w horyzoncie pierwszych 52 tygodni leczenia wyłączając dawki nasycające (leczenie podtrzymujące)	29
Tabela 25. Zestawienie naliczanych kosztów porównywanych terapii w horyzoncie pierwszych 52 tygodni leczenia wyłączając dawki nasycające (leczenie podtrzymujące)	29
Tabela 26. Wyniki analizy progowej (analizy ceny maksymalnej) dla leku Piasky	31
Tabela 27. Wyniki analizy wrażliwości względem ekulizumabu (RSS) [zł]	32
Tabela 28. Wyniki analizy wrażliwości względem rawulizumabu (RSS) [zł]	33
Tabela 29. Wyniki analizy wrażliwości względem ekulizumabu (bez RSS) [zł]	34
Tabela 30. Wyniki analizy wrażliwości względem rawulizumabu (bez RSS) [zł]	35
Tabela 31. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w Cochrane Library 23.09.2024	45
Tabela 32. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w Embase 23.09.2024	45
Tabela 33. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w Medline (via Pubmed) 23.09.2024	45
Tabela 34. Zestawienie świadczeń rozliczanych w ramach leczenia na Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii (OAIIT)	46

11. Spis rysunków

Rysunek 1. Wykres typu tornado - wyniki analizy wrażliwości dla porównania z ekulizumabem (RSS)	33
Rysunek 2. Wykres typu tornado - wyniki analizy wrażliwości dla porównania z rawulizumabem (RSS).....	33
Rysunek 3. Wykres typu tornado - wyniki analizy wrażliwości dla porównania z ekulizumabem (bez RSS)	34
Rysunek 4. Wykres typu tornado - wyniki analizy wrażliwości dla porównania z rawulizumabem (bez RSS)	35
Rysunek 5. Diagram PRISMA dla przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.....	37

12. Bibliografia

1. Scheinberg, P., et al., *Phase 3 randomized COMMODORE 1 trial: Crovalimab versus eculizumab in complement inhibitor-experienced patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*. Am J Hematol, 2024. **99**(9): p. 1757-1767.
2. Röth, A., et al., *The phase III, randomized, multicenter commodore 2 trial: Results from the study of crovalimab vs eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) patients naive to complement inhibitors*. Oncology Research and Treatment, 2023. **46**: p. 294-295.
3. MZ, 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 ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345).
4. Quist, S.W., et al., *Cost-effectiveness of ravulizumab compared with eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the Netherlands*. Eur J Health Econ, 2023. **24**(9): p. 1455-1472.
5. AOTMiT, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Wersja 3.0. 2016.
6. TA698, N., *Ravulizumab for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria Technology appraisal guidance Reference number: TA698* <https://www.nice.org.uk/guidance/ta698>.
7. Kelly, R.J., et al., *Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival*. Blood, 2011. **117**(25): p. 6786-92.
8. Hillmen, P., et al., *Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*. N Engl J Med, 1995. **333**(19): p. 1253-8.
9. GUS, *Tablice trwania życia w 2023 roku* <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2023-roku,2,18.html>. 2024.
10. MZ, *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r.*
11. 28/08/2024, *Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do czerwca 2024 r.* <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8666.html>.
12. *Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 23 maja 2024 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930).*

13. 5/2024/IV, UCHWAŁA Nr 5/2024/IV RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 26 marca 2024 r. w sprawie przyjęcia okresowego Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r.
14. 76/2024/DGL, Zarządzenie nr 76/2024/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
15. 175/2023/DGL, Zarządzenie nr 175/2023/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
16. AOTMiT, OBWIESZCZENIE PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI Z DNIA 5 CZERWCA 2023 R. W SPRAWIE REKOMENDACJI NR 54/2023 Z DNIA 31 MAJA 2023 r. PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI W SPRAWIE ZMIANY SPOSOBU LUB POZIOMU FINANSOWANIA ŚWIADCZEŃ OPIEKI ZDROWOTNEJ.
17. Roth, A., et al., Phase 3 randomized COMMODEORE 2 trial: Crovalimab versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria naive to complement inhibition. Am J Hematol, 2024. **99**(9): p. 1768-1777.
18. 37/2024/DSOZ, Z.n., Zarządzenie nr 37/2024/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne.
19. 68/2024/DSOZ, Z.n., Zarządzenie nr 68/2024/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne.
20. Piasky, Charakterystyka Produktu Leczniczego Piasky (data dostępu: 9.10.2024 r.).
21. Soliris, Charakterystyka Produktu Leczniczego Soliris (data dostępu 9.10.2024 r.).
22. Ultomiris, Charakterystyka Produktu Leczniczego Ultomiris (data dostępu: 9.10.2024 r.).
23. Higgins JPT, T.J., Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 (updated August 2024). Cochrane, 2024.
24. AE, Ultomiris® (rawulizumab) w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii u dorosłych, Analiza ekonomiczna, Wersja 1.1, MAHTA Sp. z o.o. dla Swixx BioPharma. 2022
25. AE, Ekuizumab (Soliiris®) w leczeniu nocnej napadowej hemoglobininurii - Analiza kosztów-konsekwencji. 2016.