

Rekomendacja nr 45/2025

z dnia 17 kwietnia 2025 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Fabhalta (iptakopan)

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

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Fabhalta (iptakopan) w ramach programu lekowego B.96 „Leczenie chorych z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) (ICD-10 D59.5)” z bezpłatnym poziomem odpłatności dla pacjenta, w nowej grupie limitowej po spełnieniu **dodatkowych warunków** objęcia refundacją, o których mowa w art. 35 ust. 8a ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych:

- 1) pogłębienie instrumentu podziału ryzyka poprzez obniżenie ceny leku z perspektywy płatnika publicznego o ok. 27%;
- 2) w związku z brzmieniem kryteriów włączenia do terapii iptakopanem wnioskodawca powinien zapewnić świadczeniodawcy realizującego przedmiotowy program lekowy niezbędne szczepionki przeciwko bakteriom otoczkowym *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* typu A, C, V, Y i B oraz *Haemophilus influenzae* typu B dla każdego pacjenta włączonego do programu, wymagającego podania ww. szczepionek.

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy zasadności wprowadzenia do refundacji w programie lekowym (PL) B.96 kolejnego inhibitora dopełniacza, czyli iptakopanu [IPT]. Oceniana technologia jest przeznaczona do podawania doustnego, jako monoterapia. Populację docelową stanowią pacjenci dorośli z nowodiagnozowaną nocną napadową hemoglobinurią [PNH] lub z niedokrwistością hemolityczną w przebiegu PNH, pomimo co najmniej 3-miesięcznego leczenia ekulizumabem [EKU] lub rawulizumabem [RAW]. Kryteria kwalifikacji są zbieżne względem podawanych dożylnie EKU, RAW oraz podawanego podskórnie pegcetakoplanu [PEG], który po 4 tyg. inicjacji leczenia w skojarzeniu z RAW/EKU jest stosowany w monoterapii. Wówczas pacjenci przechodzą z technologii dożylnych podawanych w ośrodkach co 2-8 tyg., na podskórne wstrzyknięcia, możliwe do stosowania w terapii domowej. Zwraca się także uwagę na fakt okoliczności towarzyszących w zakresie otwartych procesów refundacyjnych dla danikopanu oraz krowalimabu do stosowania w leczeniu PNH. Zakres ocenianych wskazań dla danikopanu jest węższy i obejmuje wyłącznie pacjentów

po nieskuteczności leczenia RAW/EKU, z kolei krowalimab jest oceniany w analogicznym zakresie wskazań co IPT. Danikopan jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z infuzjami dożylnymi, dodatkowo, podawanie doustne musi odbywać się w ściśle określonym reżimie czasowym kilkakrotnie na dobę. Mając na względzie powyższe wskazuje się, że populacja docelowa ma zaspokojone potrzeby zdrowotne, a oceniana technologia nie jest skierowana do innej grupy pacjentów niż aktualnie objęta programem. Niemniej, ze względu na charakterystykę (terapia doustna), stosowanie IPT ma potencjał do redukcji zasobów systemu opieki zdrowotnej oraz wyższej preferencji pacjentów.

Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii opiera się na bezpośrednim porównaniu względem RAW/EKU w populacji z utrzymującą się niedokrwistością (RCT APPLY-PNH) oraz pośrednich porównaniach z RAW/EKU w populacji nieleczonej uprzednio i z PEG w populacji z utrzymującą się niedokrwistością. Biorąc pod uwagę dostępne dane można przyjąć, że IPT w zakresie poprawy parametrów niedokrwistości (np. zwiększenie stężenia hemoglobiny), wykazuje istotną statystycznie przewagę względem RAW/EKU w populacji nieleczonej uprzednio oraz z utrzymującą się niedokrwistością, jak również względem PEG w populacji z utrzymującą się niedokrwistością. W zakresie punktu końcowego związanego z odsetkiem ciężkich zdarzeń niepożądanych właściwych do oceny profilu bezpieczeństwa nie odnotowano żadnych istotnych statystycznie różnic. Podsumowując, w oparciu o dostępne dane IPT przynosi potencjalne, dodatkowe efekty zdrowotne względem aktualnie dostępnych i finansowanych technologii. Wskazuje się na brak bezpośrednich porównań z RAW/EKU w populacji nieleczonych pacjentów oraz względem PEG w populacji pacjentów z utrzymującą się niedokrwistością.

Analiza użyteczności kosztów dostarczona przez wnioskodawcę wykazała efektywność kosztową względem RAW oraz ECU w populacji nieleczonych pacjentów, względem PEG w populacji z utrzymującą się niedokrwistością oraz brak efektywności kosztowej względem kontynuacji RAW lub ECU. Oszacowania Agencji w oparciu o dane w zakresie rzeczywistych kosztów komparatorów wskazują na brak efektywności kosztowej i zdecydowanie wyższe koszty leczenia IPT względem komparatorów w każdym z porównań. Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w ciągu pierwszych dwóch lat obowiązywania decyzji uległyby wzrostowi o ok. █████ zł. Należy jednak mieć na uwadze, że modelowanie faktycznego rynku substancji w dynamicznie zmieniającym się programie B.96 wiąże się z ograniczeniem wnioskowania.

Odnaleziono sześć dokumentów zagranicznych agencji HTA. Odniesiono się w ocenach do rezultatów porównań pośrednich, które przemawiają za potencjalnie wyższym efektem terapeutycznym względem RAW i ECU. Zaznaczono jednak duży zakres niepewności przeprowadzonych porównań. W przypadku odniesienia do PEG oceny nie były spójne, wskazywano na wyższość lub porównywalność. W decyzji kanadyjskiej instytucji wskazano, że koszty stosowania iptakopanu nie mogą przekraczać PEG.

Prezes Agencji, uwzględniając Stanowisko Rady Przejrzystości, mając na uwadze wszystkie powyższe aspekty, jednak w szczególności znacznie wyższe koszty leczenia niż aktualnie stosowane terapie, uważa za zasadne finansowanie iptakopanu w programie leczenia chorych z nocną napadową hemoglobinurią, wyłącznie po spełnieniu warunków przedstawionych w sentencji.

Przedmiot wniosku

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

- Fabhalta (iptakopan), 200 mg, 56 kapsułek twardych, GTIN 07613421171520, cena zbytu netto: [REDACTED]

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

Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Nocna napadowa hemoglobinuria (PNH) to nabyta choroba klonalnych krwiotwórczych komórek macierzystych, wywołana mutacją somatyczną genu PIGA (phosphatidylinositol glycan class A) położonego na chromosomie X. Gen PIGA koduje jeden z enzymów odpowiedzialnych za syntezę kotwicy glikozylofosfatydylowej (GPI) w błonie komórkowej. Wskutek mutacji genu PIGA na poziomie komórki macierzystej następuje obniżona ekspresja lub brak ekspresji białek powiązanych z błoną komórkową przez kotwicę GPI, w tym białek CD55 i CD59, odpowiadających za ochronę komórek przed działaniem układu dopełniacza. Dotyczy to nie tylko erytrocytów, lecz także innych komórek krwi, między innymi granulocytów, monocytów i płytek.

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

Rocznie w Polsce diagnozuje się ok. 20 nowych przypadków. Różnorodność objawów utrudnia i opóźnia diagnozę – szczególnie w przypadkach objawiających się podobnie do ostrych chorób chirurgicznych jamy brzusznej.

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

Alternatywna technologia medyczna

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

- w populacji pacjentów nieleczonych uprzednio inhibitorami układu dopełniacza:
 - technologie podawane dożylnie:
 - ekulizumab, rawulizumab;
- w populacji pacjentów z utrzymującą się niedokrwistością pomimo leczenia inhibitorami układu dopełniacza:
 - technologie podawane dożylnie:
 - ekulizumab, rawulizumab;
 - technologie podawane podskórnie:
 - pegcetakoplan.

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

W procesie refundacyjnym aktualnie jest również danikopan oraz krowalimab. Krowalimab jest technologią, której schemat dawkowania obejmuje pierwsze podanie dawki nasycającej w infuzji dożylniej a następnie kontynuację w podaniach podskórnych. Wnioskowany jest do stosowania zarówno w populacji pacjentów uprzednio nie leczonych inhibitorem C5 (RAW/EKU), jak i po terapii inhibitorem C5. Zakres ocenianych wskazań dla danikopanu jest węższy i obejmuje wyłącznie pacjentów po nieskuteczności leczenia RAW/EKU. Dodatkowa różnica polega na tym, że w przypadku danikopanu wskazano na utrzymującą się niedokrwistość pomimo co najmniej 3-miesięcznego leczenia RAW/EKU, z kolei krowalimab byłby przeznaczony do stosowania przez pacjentów stabilnych klinicznie po co najmniej 6-miesięcznej terapii RAW/EKU.

Opis wnioskowanego świadczenia

Iptakopan jest inhibitorem proksymalnego etapu aktywacji dopełniacza, którego działanie ukierunkowane jest na czynnik B [FB] w celu selektywnego zahamowania alternatywnej drogi aktywacji dopełniacza. Zahamowanie FB w alternatywnej drodze kaskady aktywacji dopełniacza zapobiega aktywacji konwertazy C3, a następnie powstawaniu konwertazy C5 w celu kontrolowania zarówno hemolizy pozanaczyniowej zachodzącej za pośrednictwem C3, jak i hemolizy wewnątrznaczyniowej związanej z końcową fazą aktywacji dopełniacza.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), Fabhalta jest wskazana jako monoterapia dorosłych pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią, u których występuje niedokrwistość hemolityczna. W związku z czym, wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo IPT w leczeniu pacjentów ze wskazaniami określonymi jak we wniosku.

- Do analizy klinicznej w populacji pacjentów nieleczonych uprzednio inhibitorami układu dopełniacza włączono wyniki porównania pośredniego metodą MAIC dla oceny skuteczności IPT względem EKU oraz RAW.

W analizach przedstawiono wyniki jednoramiennego badania APPOINT-PNH, jednak ze względu na brak aktywnego komparatora w Rekomendacji wykorzystano wyniki analizy MAIC.

- Do oceny względnej skuteczności w populacji pacjentów z utrzymującą się niedokrwistością pomimo leczenia inhibitorami układu dopełniacza włączono:
 - RCT APPLY-PNH, gdzie oceniono efektywność kliniczną IPT względem suboptymalnej kontynuacji RAW/EKU
 - wyniki porównania pośredniego metodą MAIC dla oceny skuteczności IPT względem PEG.

Skrótowa charakterystyka badania APPLY-PNH: wieloośrodkowe, randomizowane 2:1, otwarte badanie kliniczne 3 fazy, 24 tyg. okresu obserwacji w fazie randomizowanej i 24 tyg. w fazie przedłużonej, 97 pacjentów (62 IPT; 35 RAW/EKU);

	IPT	RAW/EKU
średnia wieku	52 lat	50 lat
odsetek kobiet	69%	69%
rasa biała	77%	74%
wyjściowy poziom Hgb ¹	8,9 g/dl	8,9 g/dl
stosowane uprzednio leczenie	34% RAW; 66% EKU	35% RAW; 65% EKU

Włączone do analizy RCT zostało ocenione przez wnioskodawcę jako niosące wysokie ryzyko błędu systematycznego wg narzędzia RoB2 Cochrane. Powodem takiej oceny był przede wszystkim otwarty charakter badania, co było konieczne ze względu na różne drogi podawania i schematy leczenia porównywanych opcji terapeutycznych.

Porównania pośrednie typu MAIC stanowią niepublikowany materiał dostarczony i sporządzony przez wnioskodawcę. Wejściowe dane o populacjach pochodziły z różnych badań, które były przedmiotem oceny w pracach Agencji dotyczących ekulizumabu, rawulizumabu i pegcetakoplanu. W niniejszej rekomendacji przedstawiono wyniki porównań

ze względu na uznaną wyższą wiarygodność oszacowań. Celem porównania pośredniego IPT względem PEG przyjęto, że wspólnym komparatorem będzie RAW/EKU. W badaniu APPLY-PNH, większość pacjentów stosowała EKU, z kolei w badaniu PEGASUS przeważająca część pacjentów stosowała RAW. Uwagę zwraca fakt, że przy ocenach RAW vs EKU w latach 2021 oraz 2022 wnioskodawca poddawał pod dyskusję brak udowodnionej wyższości RAW nad EKU wskazywany przez AOTMiT. W zakresie niektórych punktów końcowych w analizach post-hoc wykazywano istotne statystycznie różnice.

Zgodnie z obowiązującym opisem programu lekowego B.96 podstawą wyłączenia pacjenta z leczenia jest brak efektu leczenia weryfikowanego po 3 miesiącach od rozpoczęcia terapii, a następnie po każdych kolejnych 6 miesiącach w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy (np. utrzymywanie się objawów aktywnej hemolizy, brak stabilizacji stężenia hemoglobiny, utrzymywanie się znacznego zmęczenia i brak poprawy jakości życia). W związku z powyższym w rekomendacji przedstawiono wyniki referujące do punktu końcowego związanego z poziomem hemoglobiny², który w najlepszy sposób może odzwierciedlać zmianę stanu klinicznego pacjentów z populacji docelowej. Uzupełniając przedstawiono dane dla zmiany nasilenia zmęczenia ocenianego w skali FACIT-F³ oraz wskaźnik dotyczący braku konieczności przetoczeń – potencjalnie istotny klinicznie punkt końcowy, ze względu na zaangażowanie zasobów systemu opieki zdrowotnej, rozumianych jako dodatkową wizytę pacjenta w ośrodku, prawdopodobną hospitalizację, zapewnienie odpowiedniej ilości jednostek właściwej grupy krwi.

Szczegółowe wyniki wszystkich punktów końcowych zostały przedstawione w Analizie Klinicznej wnioskodawcy oraz w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

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

² Za istotną klinicznie zmianę stężenia hemoglobiny przyjmuje się **2 g/dl**. Należy zauważyć, że zwiększenie stężenia o taką wartość w grupach badanych spowodowałoby przejście do stanu klinicznego wolnego od niedokrwistości, rozumianego jako osiągnięcie poziomu ≥ 10 g/dl.

³ Wynik w skali FACIT-Fatigue mieści się w zakresie od 0 do 52 punktów, wyższy wynik oznacza mniejsze nasilenie zmęczenia. Minimalna istotna klinicznie różnica została określona na poziomie **5 punktów**.

Skuteczność

Zmiana stężenia Hgb względem wartości wyjściowej

- populacja nieleczona uprzednio:
 - porównanie IPT vs EKU: różnica średniej zmiany [] g/dl (95% CI: []
wykazana istotność statystyczna, różnica istotna klinicznie
 - porównanie IPT vs RAW: brak;
- populacja z utrzymującą się niedokrwistością:
 - porównanie IPT vs RAW/EKU: różnica średniej zmiany 3,70 g/dl (95% CI: 3,20; 4,10);
wykazana istotność statystyczna, różnica istotna klinicznie;
 - porównanie IPT vs PEG: różnica średniej zmiany []/dl (95% CI: []
wykazana istotność statystyczna, różnica poniżej progu istotności klinicznej.

Zmiana nasilenia zmęczenia w skali FACIT-F

- populacja nieleczona uprzednio:
 - porównanie IPT vs EKU: różnica średniej zmiany [] pkt (95% CI: []
brak istotności statystycznej, różnica poniżej progu istotności klinicznej;
 - porównanie IPT vs RAW: różnica średniej zmiany [] pkt (95% CI: []
brak istotności statystycznej, różnica poniżej progu istotności klinicznej;
- populacja z utrzymującą się niedokrwistością:
 - porównanie IPT vs RAW/EKU: różnica średniej zmiany 8,30 pkt (95% CI: 5,30; 11,30);
wykazana istotność statystyczna, różnica istotna klinicznie;
 - porównanie IPT vs PEG: różnica średniej zmiany [] pkt (95% CI: []
brak istotności statystycznej, różnica poniżej progu istotności klinicznej.

Brak konieczności przetoczeń krwi

- populacja nieleczona uprzednio:
 - porównanie IPT vs EKU: OR [] (95% CI: []
brak istotności statystycznej;
 - porównanie IPT vs RAW: OR [] (95% CI: []
brak istotności statystycznej;
- populacja z utrzymującą się niedokrwistością:
 - porównanie IPT vs RAW/EKU: RB 2,38 (95% CI: 1,67; 3,74);
wykazana istotność statystyczna;
 - porównanie IPT vs PEG: OR [] (95% CI: []
brak istotności statystycznej.

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

Bezpieczeństwo

Ciężkie zdarzenia niepożądane

- populacja nieleczona uprzednio:
 - porównanie IPT vs EKU: OR [] (95% CI: []
brak istotności statystycznej;
 - porównanie IPT vs RAW: OR [] 95% CI: []
brak istotności statystycznej;

- populacja z utrzymującą się niedokrwistością:
 - porównanie IPT vs RAW/EKU: RR 0,68 (95% CI: 0,24; 1,98);
brak istotności statystycznej;
 - porównanie IPT vs PEG: OR [redacted] (95% CI: [redacted])
brak istotności statystycznej.

W randomizowanym badaniu APPLY-PNH jakiejkolwiek zdarzenia niepożądane wystąpiły u 82% pacjentów leczonych IPT oraz u 80% pacjentów z grupy kontrolnej, a poważne zgłaszano odpowiednio u 10% i 14% pacjentów. Wśród najczęściej zgłaszanych w grupie IPT były: ból głowy (16%), biegunka (15%) oraz zapalenie jamy nosowej i gardła (11%). Nie zgłoszono zakażeń meningokokowych czy pneumokokowych, natomiast u 2 pacjentów wystąpiły ciężkie zakażenia wywołane przez *P. aeruginosa*: u jednego w grupie IPT oraz u jednego w grupie kontrolnej. Zastosowanie IPT w porównaniu z kontynuacją RAW/EKU wiązało się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia bólu głowy (16% vs 3%) oraz niższym ryzykiem wystąpienia: przetomu hemolitycznego (3% vs 17%) czy COVID-19 (8% vs 26%). Dla innych punktów końcowych dot. bezpieczeństwa terapii nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między ocenianymi grupami.

Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

ChPL Fabhalta

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

Ograniczenia oceny klinicznej

- Jako główne ograniczenie analizy klinicznej należy wskazać brak bezpośrednich porównań z alternatywnymi technologiami, czyli RAW/EKU w populacji nieleczonych uprzednio pacjentów oraz pegcetakoplanem w populacji z utrzymującą się niedokrwistością. Przeprowadzone porównanie pośrednie cechuje niska wiarygodność, w szczególności ze względu na założenia dotyczące wspólnego komparatora oraz znaczące zmniejszenie populacji w porównaniach po dopasowaniu pacjentów.
- W badaniach klinicznych przyjęte punkty końcowe w większości były surogatami, przez co wnioskowanie o faktycznej poprawie lub braku poprawy stanu klinicznego pacjentów jest ograniczone.
- Brak dostępnych danych długookresowych uniemożliwia ocenę utrzymywania się skuteczności jak również bezpieczeństwa terapii, co ma szczególne znaczenie w przypadku analizowanego problemu zdrowotnego jakim jest nocna napadowa hemoglobinuria – przewlekła i nieuleczalna choroba.
- Nieliczne i niskiej jakości doniesienia przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Aktualnie odnaleziono wyłącznie dwa opisy przypadków.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

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

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

Wnioskodawca przeprowadził analizę użyteczności kosztów (CUA) w dożywotnim horyzoncie czasowym (50 lat), z perspektywy płatnika publicznego, czyli Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) względem RAW, EKU – w populacji zarówno nieleczzonej uprzednio jak i leczonej z utrzymującą się niedokrwistością oraz względem PEG w populacji z utrzymującą się niedokrwistością pomimo leczenia. Ze względu na bardzo niewielki efekt zyskanych QALY względem PEG (0,02) wyniki analizy mogą być traktowane jak minimalizacja kosztów. Uwzględniono koszty leków i ich podania, monitorowania oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (w tym koszty przetoczeń, przeładowania żelazem i przełomów hemolitycznych).

Wyniki analizy podstawowej

Oszacowano, że z uwzględnieniem RSS, z perspektywy płatnika, stosowanie IPT jest:

- w populacji nieleczzonej uprzednio:
 - tańsze i skuteczniejsze względem:
 - EKU; +1,25 QALY; ICUR dominacja; progowa CZN: [] zł;
 - droższe i skuteczniejsze względem:
 - RAW; +1,26 QALY; ICUR [] zł/QALY; progowa CZN [] zł;
- w populacji z utrzymującą się niedokrwistością:
 - tańsze i skuteczniejsze względem:
 - PEG; +0,02 QALY; ICUR dominacja; progowa CZN [] zł;
 - droższe i skuteczniejsze względem:
 - EKU; +2,00 QALY; ICUR [] zł/QALY; progowa CZN: [] zł;
 - RAW; +2,00 QALY; ICUR [] zł/QALY; progowa CZN [] zł.

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości testowano 48 scenariuszy. W przypadku każdego z analizowanych komparatorów doszło do zmiany wnioskowania. Wykazano, że najwyższy wpływ na wysokość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności miały założenia dotyczące: dyskontynuacji porównywanych schematów leczenia I linii, wskaźnika intensyfikacji dawki iptakopanu, wag użyteczności stanów wśród pacjentów z utrzymującą się niedokrwistością w trakcie leczenia inhibitorem C5, wysokości stóp dyskontowych oraz długości horyzontu czasowego. W kilkunastu scenariuszach uwzględniających RSS dla iptakopanu doszło do zmiany wnioskowania.

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

Obliczenia Agencji

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

Oszacowano, że z uwzględnieniem RSS, z perspektywy płatnika, stosowanie IPT jest:

- w populacji nieleczzonej uprzednio:
 - droższe i skuteczniejsze względem:
 - ECU; +1,25 QALY; ICUR █████ zł/QALY; progowa CZN █████ zł;
 - RAW; +1,26 QALY; ICUR █████ zł/QALY; progowa CZN █████ zł;
- w populacji z utrzymującą się niedokrwistością:
 - droższe i skuteczniejsze względem:
 - PEG; +0,02 QALY; ICUR █████ zł/QALY; progowa CZN █████ zł;
 - ECU; +2,00 QALY; ICUR █████ zł/QALY; progowa CZN █████ zł;
 - RAW; +2,00 QALY; ICUR █████ zł/QALY; progowa CZN █████ zł.

Ograniczenia oceny ekonomicznej

- Zidentyfikowano, że analiza dostarczona przez wnioskodawcę opierała się o dane kosztowe pegcetakoplanu określone na podstawie przetargu. Biorąc pod uwagę brzmienie decyzji refundacyjnej wykazano istotną różnicę kosztów, w związku z czym przeprowadzono obliczenia własne, w których doszło do zmiany wnioskowania.
- Istotnym ograniczeniem analizy ekonomicznej są dane wejściowe dotyczące skuteczności klinicznej i ich ekstrapolacja na zdecydowanie dłuższy okres. Ze względu na brak danych dotyczących długoterminowej skuteczności, utrzymywania się lub zanikania skuteczności oraz compliance pacjentów w rzeczywistej praktyce wnioskowanie dotyczące relacji uzyskiwanych efektów zdrowotnych względem wysokości ponoszonych kosztów przez system jest znacznie ograniczone w przypadku analizowanego problemu zdrowotnego.
- Ponadto wskazuje się, że ograniczeniem analizy jest brak dowodów naukowych odpowiedniej jakości dla porównania z alternatywnymi technologiami o najbardziej zbliżonym zakresie przeznaczeń, czyli RAW/ECU w populacji nieleczonych uprzednio pacjentów oraz pegcetakoplanem w populacji z utrzymującą się niedokrwistością.

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

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

W związku z brakiem wykazanej wyższości w badaniu RCT w populacji pacjentów nieleczonych uprzednio inhibitorem układu dopełniacza zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ustawy o refundacji. Cena, przy której koszt stosowania ocenianej technologii nie byłby wyższy niż koszt stosowania komparatora o najkorzystniejszym stosunku kosztów do efektów wyniosła █████ zł. Zgodnie z oszacowaniami Agencji cena ta wyniosła █████ zł bez RSS i █████ zł z RSS.

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

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

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

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

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

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

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W analizie uwzględniono koszty tożsame z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej.

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

- populację nieleczoną uprzednio:
 - [] (MIN: []; MAX: []) pacjentów w I roku,
 - [] (MIN: []; MAX: []) pacjentów w II roku,
- populację z utrzymującą się niedokrwistością:
 - [] (MIN: [] MAX: []) pacjentów w I roku,
 - [] (MIN: [] MAX: []) pacjentów w II roku.

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

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

Koszty leku w wariantcie prawdopodobnym wyniosą [] zł i [] zł odpowiednio w I i II roku.

Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej w 40 scenariuszach, w której uwzględniono alternatywne założenia nie wykazały zmiany wnioskowania w zakresie uzyskiwanych wyników (zmniejszenie wydatków płatnika).

Obliczenia Agencji

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

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

- [REDACTED] mln zł w I roku,
- [REDACTED] mln zł w II roku refundacji.

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

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

Modelowany średni dwumiesięczny koszt iptakopan w przeliczeniu na pojedynczego pacjenta wyniósłby ok. [REDACTED] zł.

Ograniczenia oceny wpływu na budżet

Modelowanie faktycznego rynku substancji czynnych, na który składają się zmiany zarówno w zakresie rodzajów finansowanych technologii jak i przejmowania udziałów oraz wypierania mniej preferowanych opcji terapeutycznych, w dynamicznie zmieniającym się programie B.96 wiąże się ze znacznym ograniczeniem wnioskowania. W szczególności poprzez wzgląd na sytuację relacji udziałów RAW/EKU. Rawulizumab jest technologią rzadziej podawaną niż ekulizumab, przy co najmniej porównywalnej skuteczności klinicznej. Rawulizumab przejął niemal 80% udziału pacjentów RAW/EKU w niespełna rok od wejścia do refundacji. Iptakopan jest technologią stosowaną całkowicie doustnie, co może być preferowane przez pacjentów, stosujących aktualnie wyłącznie infuzje dożylnie w populacji nieleczzonej uprzednio oraz podskórne wstrzyknięcia w przypadku utrzymującej się niedokrwistości. Ponadto procedowane są do włączenia dwie kolejne substancje czynne.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Zasadne jest pogłębienie instrumentu podziału ryzyka obniżającego koszty stosowania iptakopan, w taki sposób, żeby przy uwzględnieniu efektów klinicznych koszty stosowania IPT nie były wyższe niż koszty komparatorów stosowanych w każdej z rozpatrywanych populacji.

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania wydane przez:

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

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

Pozostałe dokumenty przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono sześć dokumentów zagranicznych agencji HTA. We wszystkich przypadkach oceny referowały do populacji z PNH i niedokrwistością, więc analogicznej grupy pacjentów jak ta rozpatrywana w przedmiotowym problemie decyzyjnym. Odniesiono się w ocenach do rezultatów porównań pośrednich, które przemawiają za potencjalnie wyższym efektem terapeutycznym względem RAW i EKU. Zaznaczono jednak duży zakres niepewności przeprowadzonych porównań. W przypadku odniesienia do PEG oceny nie były spójne w jednych wskazywano na wyższość względem PEG, w innych na porównywalność. W decyzji kanadyjskiej instytucji CDA-AMC 2025 wskazano, że koszty stosowania iptakopanu nie mogą przekraczać kosztów programu obejmującego leczenie z wykorzystaniem PEG.

Oceniana technologia jest w powszechnej refundacji wyłącznie w 2 na 30 wskazanych krajów UE i EFTA, w kolejnych dwóch krajach funkcjonują odpowiednio program wczesnego dostępu i tryb indywidualnej zgody na refundację.

ZASTĘPCA PREZESA

Anna Kowalczyk

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 4 lutego 2025 r. (znak pisma: PLR.4500.4028.2024.12.RBO) w sprawie oceny leku:

- Fabhalta (iptakopan), 56 kaps. twarde à 200 mg, GTIN 07613421171520;

w ramach programu lekowego: B.96 „Leczenie chorych z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) (ICD-10 D59.5)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 41/2025 z dnia 14 kwietnia 2025 roku w sprawie oceny leku Fabhalta (iptakopan) w ramach programu lekowego B.96 „Leczenie chorych z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) (ICD-10 D59.5)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 41/2025 z dnia 14 kwietnia 2025 roku w sprawie oceny leku Fabhálta (iptakopan) w ramach programu lekowego B.96 „Leczenie chorych z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) (ICD-10 D59.5)” .
2. Raport nr OT.423.1.9.2025. Fabhálta (iptakopan) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) (ICD-10 D59.5)”; Analiza weryfikacyjna; Data ukończenia: 2 kwietnia 2025 r.