



Rekomendacja nr 57/2024

z dnia 5 lipca 2024 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Nucala (mepolizumab)

w ramach programu lekowego

„Leczenie chorych z zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10: J32, J33)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Nucala (mepolizumab) w programie lekowym B.156 „Leczenie chorych z zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10: J32, J33)” **na zaproponowanych warunkach.**

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy zasadności uwzględnienia w programie B.156 drugiej opcji terapeutycznej – mepolizumabu – na innych warunkach niż refundowanego od kwietnia 2024 r. dupilumabu. Kluczowa różnica między kryteriami włączenia polega na wymaganej liczbie przeprowadzonych uprzednio zabiegów operacyjnych (stan zaawansowania choroby), tj. co najmniej 2 zabiegi dla dupilumabu i co najmniej 1 zabieg dla mepolizumabu. Jednocześnie nie przedstawiono żadnego uzasadnienia dla zastosowania takiego rozgraniczenia zarówno w dowodach naukowych, jak i wytycznych postępowania klinicznego. Uznaje się, że populacja docelowa aktualnie ma zaspokojone potrzeby zdrowotne. Ponadto mepolizumab jest finansowany w programie B.44 związanym z leczeniem ciężkiej astmy (niejednokrotnie współistniejącej z zapaleniem zatok przynosowych) od 2017 roku, z terapii skorzystało łącznie 1 206 pacjentów za łączną kwotę ok. 90 mln zł.

Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii (MEPO) opiera się na jednym porównaniu bezpośrednim z placebo w randomizowanym badaniu SYNAPSE oraz porównaniu pośrednim względem technologii opcjonalnej – dupilumabu. Ze względu na czas wydawania niniejszej rekomendacji aktualny stan finansowania technologii opcjonalnych uznaje się za podstawowy, w związku z czym pod uwagę wzięto wnioski z porównań pośrednich. Wykazano, że mepolizumab nie stanowi wyróżniającej opcji terapeutycznej, porównania wskazują na większy efekt terapeutyczny z zastosowania dupilumabu. Autorzy analiz sugerowali, że mepolizumab może być opcją terapeutyczną dla pacjentów, którzy mają przeciwwskazania lub nie odpowiadają na leczenie dupilumabem.

Analiza minimalizacji kosztów w rocznym horyzoncie czasowym wykazała, że mepolizumab z uwzględnieniem propozycji RSS, ceny efektywnej dupilumabu oraz przyjęcia założenia o tożsamym efekcie terapeutycznym (pomimo faktu, że porównanie pośrednie sugeruje pewne różnice efektu) jest tańszą opcją terapeutyczną.

W odnalezionych rekomendacjach refundacyjnych wskazywano m.in. na warunek obniżenia kosztu leku oraz na brak danych umożliwiających porównanie mepolizumabu względem dupilumabu.

Prezes Agencji, mając na uwadze problem zdrowotny wskazuje na możliwość finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych **po spełnieniu poniższych warunków**:

1. ujednoczenia wskazań, rozumianych jako dostępność do terapii dupilumabem i mepolizumabem z jednoczesnym zwróceniem szczególnej uwagi na znaczący wpływ funkcjonującego zawężenia do 2 zabiegów (ograniczenie do 1/3 populacji);
2. mając na względzie rozszerzenie katalogu finansowanych wskazań dla mepolizumabu oraz znacząco wzrastające koszty ponoszone w programie B.44 uznaje się za zasadne wprowadzenie dodatkowego mechanizmu podziału ryzyka zabezpieczającego maksymalne wydatki płatnika.

Ponadto Prezes Agencji ze względu na brak możliwości porównania mepolizumabu z dupilumabem na podstawie dostępnych danych sugeruje wprowadzenie monitorowania skuteczności leczenia, a przed upływem okresu obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej - przeprowadzenia oceny skuteczności praktycznej w warunkach polskich dla obu finansowanych technologii. Powyższe powinno jednoznacznie rozstrzygnąć o kosztach uzyskiwanych efektów zdrowotnych i ich ewentualnej porównywalności. Należy również zwrócić uwagę na charakterystykę populacji docelowych dla tych terapii, pozycjonowanie w schemacie leczenia i możliwość zróżnicowania.

Przedmiot wniosku

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

- Nucała (mepolizumab), 1, amp.-strzyk. 1 ml, GTIN 05909991407148, CZN ██████████;
- Nucała (mepolizumab), 1 wstrzykiwacz 1 ml, GTIN 05909991407018, CZN ██████████,

w programie lekowym B.156. „Leczenie chorych z zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10: J32, J33)”. Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w programie lekowym, w istniejącej grupie limitowej.

Przedmiotem jest udostępnienie mepolizumabu dla pacjentów dorosłych z ciężkim, przewlekłym zapaleniem typu drugiego zatok przynosowych z polipami nosa po co najmniej jednym zabiegu chirurgicznym zatok przynosowych z otwarciem co najmniej 3 zatok w tym sitowia tylnego (zatoki sitowej tylnej) udokumentowanym w wywiadzie (zabieg wykonany co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do programu) lub przeciwwskazaniami do tego typu operacji.

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka (RSS).

Problem zdrowotny

Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (z polipami nosa lub bez polipów) (PZZPzPN) u dorosłych definiuje się jako występowanie 2 lub więcej spośród wymienionych poniżej objawów, z których jednym powinna być niedrożność nosa lub katar (przedni lub tylny): niedrożność nosa, katar (przedni/tylny), ból/uczucie rozpierania twarzy, upośledzenie/utrata węchu trwające powyżej 12 tygodni. Choroby takie jak: atopowe zapalenie skóry, astma, przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa oraz eozynofilowe zapalenie przełyku mają wspólny patomechanizm – tzw. zapalenie typu 2. W praktyce klinicznej ten wspólny patomechanizm zapalny pozwala zaobserwować współistnienie wymienionych schorzeń.

Na podstawie analizy danych z baz sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ wykazano, że roczna chorobowość wśród dorosłych w latach 2014-2022 wykazała tendencję wzrostową, wynosząc 363 tys. przypadków w 2014 roku oraz 421 tys. przypadków w 2022 roku. Kortykosterydy były stosowane u 30%, a ok. 10% spośród pacjentów stosujących sterydoterapię ogólnoustrojową zakwalifikowano do zabiegu operacyjnego a następnie sprawozdano jego przeprowadzenie. Liczba pacjentów dorosłych z rozpoznaniem J32 lub J33 stosujących kortykosterydy do stosowania ogólnoustrojowego oraz ze sprawozdanym zabiegiem chirurgicznym w obrębie zatok przynosowych w danym roku sprawozdawczym wykazuje tendencję spadkową. W roku 2014 odnotowano 9 tys. takich przypadków, a w 2022 r. - 7 tys. przypadków.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie medyczne aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparator dla wnioskowanej technologii wskazano:

- dupilumab dla pacjentów po co najmniej 2 zabiegach,
- glikokortykosteroidy (zarówno ogólnoustrojowe, jak i donosowe) dla pacjentów po co najmniej 1 zabiegu.

Wybór komparatorów uznano za zasadny z jednoczesnym wskazaniem na brak zasadności rozgraniczenia propozycji kryteriów kwalifikacji pacjentów do poszczególnych terapii.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Nucala jest produktem leczniczym zawierającym mepolizumab.

Mepolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym (IgG1, kappa) przeciwko ludzkiej interleukinie 5 (IL-5) z wysokim powinowactwem i swoistością do tej interleukiny. IL-5 jest główną cytokiną odpowiedzialną za wzrost, różnicowanie, dojrzewanie, aktywację i przeżywalność eozynofili.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Nucala jest wskazana m.in. w przewlekłym zapaleniu zatok przynosowych z polipami nosa. W związku z czym, wnioskowane wskazanie jest zawężone przez kryteria kwalifikacji, które dotyczą ciężkiej postaci przewlekłego zapalenia oraz stosowanego wcześniej leczenia – stosowanie kortykosterydów i przeprowadzenie co najmniej jednego zabiegu chirurgicznego.

Mepolizumab jest aktualnie finansowany w programie B.44 związanym z leczeniem ciężkiej astmy (niejednokrotnie współistniejącej z zapaleniem zatok przynosowych) od 2017 roku, z terapii skorzystało łącznie 1 206 pacjentów za łączną kwotę ok. 90 mln zł.

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.

Do analizy klinicznej włączono jedno badanie dla wnioskowanej technologii o akronimie SYNAPSE - randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie porównujące mepolizumab (MEPO) z PLC. Liczba pacjentów: MEPO: 206; PLC: 201. Celem porównania z dupilumabem (DUPI) włączono również

przeгляд systematyczny z porównaniem pośrednim Cai 2022 oraz przeгляд z metaanalizą sieciową Oykhman 2022.

Do badania SYNAPSE włączono 407 pacjentów. Średnia wieku wyniosła 48,6 lat w grupie MEPO oraz 48,9 lat w grupie PLC. Odsetek mężczyzn wyniósł 67% w grupie badanej i 62% w grupie kontrolnej. Ponad 90% pacjentów to osoby rasy kaukaskiej. Wszyscy pacjenci byli wcześniej poddani co najmniej 1 operacji nosa a blisko 54% z nich przeszło co najmniej dwie operacje. Około połowa pacjentów w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed włączeniem do badania stosowała ogólnoustrojowe kortykosteroidy z powodu polipów nosa. Średnia wyjściowa wartość NPS¹ wynosiła 5,5 pkt, SNOT-22² – 64,1 pkt, VAS³ – 9,1 pkt ogółem w każdej z badanych grup.

Ocenę wiarygodności badań randomizowanych przeprowadzono z wykorzystaniem kryteriów skali opisowej Cochrane za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (RoB2). Dla wszystkich ocenianych w badaniu SYNAPSE domen ryzyka uzyskano niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego.

Ze względu na treść oceny skuteczności leczenia określonej przez funkcjonujący program lekowy pod uwagę wzięto wyniki odpowiedzi w zakresie zmiany wyniku uzyskiwanego w skalach:

- NPS;
niespełnienie kryterium obniżenia wyniku w skali NPS o ≥ 1 pkt po 4 miesiącach terapii (w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia) uznawane jest za brak skuteczności,
- SNOT-22;
niespełnienie kryterium obniżenia wyniku w skali SNOT-22 o $\geq 8,9$ pkt po 4 miesiącach terapii (w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia) uznawane jest za brak skuteczności.

Pozostałe kryteria ujęte w programie (redukcja zapotrzebowania na kortykosteroidy ogólnoustrojowe oraz zmniejszenie wpływu chorób współistniejących) nie zostały włączone do analizy ze względu na brak doprecyzowania – nie jest jasne w jaki sposób na tej podstawie wyłączeni są pacjenci.

Skuteczność

Badanie pierwotne SYNAPSE

Terapia MEPO charakteryzowała się istotnym statystycznie większym prawdopodobieństwem uzyskania poprawy wyniku o co najmniej 1 pkt w skali NPS względem PLC, RR 1,78 (95%CI: 1,38; 2,30; $p=0,000$). Wykazano również istotną statystycznie poprawę wyniku w skali SNOT-22 w 52 tyg. terapii (różnica w medianach wynosiła -16,49; 95%CI: -23,57; -9,42; $p=0,0032$). Minimalna klinicznie istotna różnica obniżenia wyniku o co najmniej 8,9 pkt została odnotowana u ok. 73% leczonych MEPO, w stosunku do 54% w grupie PLC; RR=1,37; 95%CI: 1,17; 1,59; $p<0,000$.

¹ Wynik w skali NPS dotyczącej polipów nosa określa się jako suma wyników dla lewego i prawego nozdrza, w zakresie wartości od 0 (brak polipów) do 4 (duże polipy powodujące całkowitą niedrożność) dla każdego z nozdrzy. Maksymalny możliwy do uzyskania wynik w skali NPS wyniósł 8.

² Za pomocą kwestionariusza SNOT-22 wypełnianego przez pacjentów określa się jakość życia związaną ze zdrowiem, w zakresie wpływu 22 objawów choroby lub socjo-psychologicznych konsekwencji związanych z PZZPzPN na życie pacjenta w skali od 0 pkt (brak dolegliwości) do 5 pkt (dolegliwości bardzo nasilone). Wyniki SNOT-22 mieszczą się w zakresie od 0 do 110. Niższe wyniki oznaczają mniej nasilone objawy. Wartości SNOT-22 ≥ 40 pkt uznawane są za wskazanie do kwalifikacji do terapii biologicznej pacjenta z PZZPzPN.

³ Za pomocą skali VAS pacjenci określają nasilenie objawów związanych z chorobą, w tym niedrożności nosa. Wynik 0 oznaczał brak niedrożności, zaś 10 – całkowitą niedrożność.

Porównania pośrednie

Cai 2022

Dupilumab wykazał większy efekt w poprawie wyników NPS w porównaniu z trzema lekami biologicznymi (benralizumab, mepolizumab, omalizumab) zarówno po 24 tyg. leczenia jak i na koniec okresu obserwacji (ponad 48 tyg.). Wyniki porównań wskazują na wyższą skuteczność DUPI w porównaniu z MEPO w zakresie redukcji wyniku w skalach NPS i SNOT-22. Podobnie wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości z uwzględnieniem jedynie badań 3 fazy (tj. z wykluczeniem badania dot. niezarejestrowanego dawkowania MEPO) wskazywały na istotne zmiany w średniej różnicy wyniku NPS na korzyść DUPI [MD = -1,80 (95%CI: -2,41; -1,19) na koniec okresu obserwacji].

Oykhman 2022

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, że najbardziej korzystne efekty terapeutyczne, poparte dowodami o umiarkowanej do wysokiej pewności zostały odnotowane dla grupy leczonej DUPI.

Bezpieczeństwo

W badaniu SYNAPSE wykazano, że MEPO w porównaniu do PLC wiąże się z istotnie mniejszym ryzykiem zapalenia zatok (RR=0,44; 95%CI: 0,22; 0,91; p=0,027) i astmy (RR=0,22; 95%CI: 0,07; 0,63; p=0,005). W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych nie wykazano istotnej różnicy.

W porównaniach pośrednich nie zaobserwowano istotnych różnic w zakresie analizowanych terapii w kontekście zdarzeń niepożądanych.

Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

ChPL Nucala

W badaniu kontrolowanym placebo z udziałem pacjentów z PZZPzPN najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia były: ból głowy (18%) i ból pleców (7%).

URPL

Nie odnaleziono żadnych ostrzeżeń w zakresie ocenianej technologii.

Ograniczenia

Przeprowadzona analiza ma szereg poważnych ograniczeń dotyczących pośredniego porównania mepolizumabu z dupilumabem. Heterogeniczność badań SYNAPSE i SINUS dotyczyła, min. odsetka przeprowadzonych zabiegów, wszyscy pacjenci zakwalifikowani do badania SYNAPSE mieli wykonaną co najmniej 1 operację zatok. Co najmniej 2 zabiegi chirurgiczne przeprowadzono u 54% chorych, a co najmniej 3 wcześniejsze operacje wykonano u 30% pacjentów. W badaniu SINUS-52, 42% pacjentów nie miało wcześniej przeprowadzonej operacji. Co najmniej 1 zabieg chirurgiczny odnotowano u 58% chorych, a co najmniej 3 wcześniejsze zabiegi wykonano u 11% chorych. Różnice dotyczyły również regionu geograficznego, w którym przeprowadzono badania, charakterystyki grup badanych oraz różnic w możliwości stosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca zobowiązuje się do zapewnienia, że cena hurtowa brutto dla świadczeniodawcy dla leku Nucala, będzie nie wyższa niż: za obydwie wnioskowane prezentacje leku.

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 190 380 zł/QALY (3 x 63 460,00 zł).

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

Przeprowadzono dwie analizy ekonomiczne, użyteczności kosztów (CUA) dla porównania ze standardem leczenia (terapia w oparciu o glikokortykosteroidy) w horyzoncie dożywotnym oraz minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania z dupilumabem w rocznym horyzoncie czasowym. Analiza CUA została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego, czyli Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz wspólnej uwzględniającej dopłaty pacjentów do leczenia standardowego oraz w przypadku CMA z perspektywy wyłącznie płatnika.

Uwzględniono następujące kategorie kosztów: leki i ich podanie, monitorowania, operacje i powikłania pooperacyjne oraz koszty leczenia zaostrzeń współistniejącej astmy i zaostrzeń choroby podstawowej kortykosteroidami oraz antybiotykami.

Wyniki analizy podstawowej

Analiza wykazała, że stosowanie mepolizumabu w miejsce terapii standardowej jest [redacted] i [redacted]. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ z RSS wynosi [redacted]. Progowa cena zbytu netto leku Nucala 100 mg (dot. zarówno ampułko-strzykawk, jak i wstrzykiwaczy), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowany w analizie podstawowej, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted] z perspektywy NFZ.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy różnica kosztów stosowania mepolizumabu względem dupilumabu wynosi [redacted] z RSS. Przyjęto założenia, że roczny koszt stosowania mepolizumabu wynosi [redacted], a dupilumabu [redacted].

Dla porównania można wskazać, że aktualny średni roczny koszt leczenia mepolizumabem w PL B.44 (we wskazaniu związanym z ciężką astmą) wynosi 40 tys. zł – wyłączny koszt substancji czynnej [na próbie 1 160 pacjentów leczonych średnio 770 dni].

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na stabilność wniosków płynących z analizy podstawowej. Analiza deterministyczna mogłaby obejmować więcej scenariuszy.

Ograniczenia

Wnioskodawca wymienia wśród ograniczeń przyjęte założenia dotyczące spadku skuteczności leczenia pomimo kontynuowania terapii oraz niepewność związaną z kosztami diagnostyki i monitorowania

w programie lekowym. Istotnym ograniczeniem porównania pośredniego z dupilumabem jest różnorodność metodologiczna włączonych badań oraz heterogeniczność populacji badanych i ocenianych punktów końcowych, co mogło mieć znaczący wpływ na uzyskane wyniki, także w kontekście porównania z wynikami modelowania dla dupilumabu przedstawionymi w AWA OT.423.1.29.2023.

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 2023 r. poz. 826 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 opinii wnioskodawcy, w chwili składania wniosku, przedstawiono badanie RCT SYNAPSE dowodzące wyższości wnioskowanego leku nad refundowanym komparatorem, tj, SoC. Wobec czego nie zachodziły okoliczności opisane w art. 13 ustawy o refundacji.

Na dzień wydawania rekomendacji we wnioskowanym programie jest aktualnie refundowany dupilumab, w przypadku którego zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. Cena zbytu netto zrównująca koszty w porównaniu z dupilumabem wynosi natomiast [REDACTED].

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 ujętymi w analizie ekonomicznej.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu uwzględniającym finansowanie dupilumabu w populacji po 2 zabiegach operacyjnych na:

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

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Nucala w wariantcie z RSS może wiązać się ze zwiększeniem wydatków płatnika publicznego o ok.:

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

Koszty leku w wariantcie z RSS wyniosą ██████████ zł i ██████████ zł odpowiednio w I i II roku refundacji.

Analiza wrażliwości wnioskodawcy obejmowała wpływ zmiany dawkowania leku Nucala. Założono, że pacjenci będą przyjmowali dawkę mepolizumabu zamiast raz na 4 tyg. (13 dawek na rok), raz na miesiąc (12 dawek na rok) – compliance na poziomie 92% (12/13). Przyjęcie tego wariantu miało nieznaczny wpływ na wyniki inkrementalne.

Ograniczenia

Liczebność populacji docelowej została określona wieloetapowo w oparciu o kilka różnych źródeł (AWA Dupixent, IQVIA 2023 i RCT SYNAPSE), zatem istnieje niepewność w zakresie tego oszacowania.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Biorąc pod uwagę wpływ na budżet, wykazaną niepewność w zakresie skuteczności klinicznej (niedojrzałość danych, brak dowodów na dodatkową korzyść względem finansowanego komparatora), zaproponowane rozwiązanie należy uznać za niewystarczające. Ewentualne finansowanie powinno być rozpatrywane po uwzględnieniu zaproponowanych warunków (ujednoczenie wskazań w PL, monitorowania skuteczności rzeczywistej, wprowadzenia dodatkowego mechanizmu zabezpieczającego budżet płatnika).

Uwagi do programu lekowego

Wymagane jest ujednoczenie wskazań do terapii dupilumabem i mepolizumabem w odniesieniu do liczby wymaganych zabiegów. W zakresie badań kwalifikujących do leczenia należy uwzględnić konsultację alergologiczną lub laryngologiczną w zależności od tego, przez którego specjalistę będzie realizowany program oraz uściślić kwestię zastosowania badania TC zatok (co najmniej 6 mies. przed włączeniem do PL), czy wykonywane jest celem identyfikacji polipów czy też nieskuteczności zabiegu operacyjnego.

Prezes Agencji zwraca uwagę, że monitorowanie zużycia kortykosteroidów może być parametrem oceny skuteczności pod warunkiem, że zostaną monitorowane wyłącznie kortykosteroidy zlecane do stosowania w przewlekłym zapaleniu zatok przynosowych. Do dopracowania pozostaje kwestia raportowania zmniejszenia wpływu chorób współistniejących ujęta w funkcjonujących kryteriach odpowiedzi na leczenie.

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.

W przedłożonej analizie racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował ██████████. Oszacowane oszczędności ██████████ zł w ciągu dwóch lat mogłyby umożliwić pokrycie kosztów związanych z finansowaniem wnioskowanej technologii.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania wydane przez:

- Polskie Towarzystwo Otolaryngologów Chirurgów Głowy i Szyi (PTOChGSz 2023);
- European Forum for Research and Education in Allergy and Airway (EPOS/EUFOREA 2023);
- International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis ICAR-RS 2021.


Zaleca się rozważenie leczenia biologicznego u chorych z PZZPzPN o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego po niepowodzeniu zabiegu chirurgicznego oraz odpowiedniej farmakoterapii, u których zaobserwowano znaczne pogorszenie jakości życia. Nie zaleca się rozpoczynania leczenia biologicznego równoległe z przeprowadzonym zabiegiem chirurgicznym. Po wykonaniu zabiegu należy odczekać 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia biologicznego, jednakże, jeśli wykonana operacja oraz stosowanie miejscowych kortykosteroidów nie spowoduje zahamowania wzrostu polipów, zaleca się rozpoczęcie terapii biologicznej.

W zakresie opcji terapeutycznych wytyczne wskazują m.in. na dupilumab oraz mepolizumab, dupilumab jest najczęściej wskazywaną, skuteczną terapią biologiczną u pacjentów z PZZPzPN w szczególności z ciężką postacią. Dodatkowo polskie wytyczne przedstawiają, że mepolizumab w stosunku do dupilumabu charakteryzuje się słabszą skutecznością.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne (HAS 2022, PBAC 2022) i 1 rekomendację pozytywną warunkowo (CADTH 2022). W niemieckiej ocenie G-BA z 2022 r. wskazano na brak dodatkowej korzyści względem komparatorów.

Jako warunki wskazywano min. co najmniej 1 zabieg, prowadzenie terapii wyłącznie przez lekarza doświadczonego w leczeniu PZZPzPN oraz obniżenie kosztu leku.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Nucala jest finansowany w ocenianym wskazaniu w  krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 18.03.2024 r. Ministra Zdrowia (o znakach PLR.4500.2351.2023.15.RBO i PLR.4500.2352.2023.15.RBO) w sprawie oceny leku:

- Nucala (mepolizumab), r-r w amp.-strzyk., 100 mg, 1 amp.-strzyk. 1 ml, GTIN 05909991407148;
- Nucala (mepolizumab), r-r we wstrzykiwaczu, 100 mg, 1 wstrzykiwacz 1 ml, GTIN 05909991407018,

w ramach programu lekowego B.156: „Leczenie chorych z zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10: J32, J33)”, 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 2023 r., poz. 826 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości.

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 54/2024 z dnia 10 czerwca 2024 roku w sprawie oceny leku Nucala (mepolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10: J32, J33)”
2. Raport nr OT.423.1.18.2024. Nucala (mepolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10: J32, J33)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 28 maja 2024 r.