

Nucala[®] (mepolizumab) w leczeniu eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń.

Analiza ekonomiczna

Warszawa, październik 2023

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]

Konsultanci

[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

GSK Services sp. z o.o.
60-322, Poznań
ul. Grunwaldzka 189

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez GSK Services Sp. z o.o.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Wprowadzenie	7
1.1 Cel analizy.....	7
1.2 Populacja	7
1.3 Komparatory	7
1.4 Typ analizy ekonomicznej	7
1.5 Perspektywa	8
1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie.....	8
1.7 Cena przedmiotowej technologii.....	8
1.8 [REDACTED]	9
1.9 Ustalanie ceny progowej	9
2 Metodyka analizy.....	10
2.1 Ogólna charakterystyka	10
2.2 Parametry kliniczne.....	10
2.2.1 Roczny wskaźnik nawrotów.....	11
2.2.2 Liczba dni bez nawrotu	11
2.3 Użyteczności	14
2.4 Struktura zużycia zasobów i koszty	14
2.4.1 Wnioskowana technologia	14
2.4.2 SoC.....	14
2.4.3 Leczenie nawrotów	18
2.4.4 Program lekowy	20
2.5 Zestawienie parametrów.....	20
2.6 Zakres analizy wrażliwości.....	21
2.6.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości.....	21
2.6.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości	21
2.7 Walidacja modelu	21
2.7.1 Walidacja wewnętrzna	21
2.7.2 Walidacja zewnętrzna.....	22
2.7.3 Walidacja konwergencji	24
3 Wyniki	26
3.1 Wyniki analizy podstawowej.....	26
3.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości	28
4 Ograniczenia	31
5 Dyskusja.....	33

6	Wnioski końcowe	35
	Aneks 1. Przegląd użyteczności	36
	Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych	38
	Metodyka przeglądu	38
	Wyniki przeglądu	39
	Aneks 3. Zestawienie parametrów	41
	Aneks 4. Omówienie załączonych plików MS Excel	44
	Spis rysunków	46
	Spis tabel	47
	Bibliografia	48

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AEK	analiza efektywności klinicznej
APD	analiza problemu decyzyjnego
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
DDD	dawka dobową definiowaną (ang. <i>daily defined dose</i>)
EGPA	eozyfilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. <i>eosinophilic granulomatosis with polyangiitis</i>)
EQ-5D	kwestionariusz generyczny oceny jakości życia
GKS	glikokortykosteroidy
HR	współczynnik ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)
LYG	uzyskane lata życia (ang. <i>Life Year Gained</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
PLN	polski złoty
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
RSS	schemat podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
RR	iloraz częstości (ang. <i>rate ratio</i>)
SoC	standardowa opieka (ang. <i>standard of care</i>)

Streszczenie

Cel

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia preparatu Nucala® finansowaniem w ramach programu lekowego we wskazaniu dotyczącym pacjentów w wieku ≥ 6 lat z nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie eozynofilową ziarniniakowością z zapaleniem naczyń.

Metoda

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę konsekwencji kosztów. Wynika to przede wszystkim z faktu, że EGPA jest chorobą rzadką, o złożonym charakterze, ze znaczną różnorodnością pacjentów i zajęciem wielu narządów. Warto podkreślić, że kryterium do włączenia to m.in. BVAS >3 a maksymalna punktacja BVAS to 63 punktów - stąd przewidywana jest znaczna heterogenność ciężkości stanu pacjentów włączanych do leczenia. Ze względu na heterogeniczny charakter choroby oraz jej niedokładne zbadanie, ograniczono się do rocznego horyzontu analizy ekonomicznej, odpowiadającemu horyzontowi obserwacji w badaniu klinicznym. W przypadku tak rzadkiej choroby, dane dotyczące naturalnego postępu choroby są bardzo ograniczone, a modelowanie wyników poza 1 roczny horyzont czasowy jest niewiarygodne. Z kolei przypisanie stanów remisji i chorobie aktywnej wartości użyteczności dla analizy efektywności kosztowej ograniczonej do horyzontu rocznego, wobec przewlekłego charakteru choroby oraz danych z RWE wskazujących długotrwały korzystny efekt terapii mepolizumabem, prowadzi do zafałszowania rzeczywistej wartości ekonomicznej leczenia.

W analizie założono finansowanie preparatu Nucala® w ramach programu lekowego, bezpłatnie dla pacjenta. Wnioskodawca przewidział [REDAKTOWANE], a analizowana technologia jest kwalifikowana do istniejącej grupy limitowej (1167.0, Mepolizumab). Porównano koszty i efekty leczenia Nucala® + SoC oraz SoC. Dobór komparatorów wynikał z rozważań przedstawionych w dokumencie Analizy problemu decyzyjnego. Analizę, zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2023] wykonano z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tj. NFZ i świadczeniobiorcy (pacjenta). W analizie podstawowej przyjęto roczny horyzont obserwacji. Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu zaimplementowanego w programie MS Excel. W modelu wprowadzono dane kosztowe oraz dane dotyczące rocznego wskaźnika nawrotów oraz dni bez nawrotu w EGPA.

Niepewność parametrów testowano wykorzystując jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości. Model wykorzystuje dane z badania klinicznego (Wechsler 2017) w połączeniu z danymi z recenzowanych publikacji i innych publicznie dostępnych danych. Koszty leków i leczenia nawrotów EGPA szacowano w oparciu o dane z aktualnego Obwieszczenia MZ, danych DGL (styczeń-czerwiec 2024), NFZ oraz publikacji. [REDAKTOWANE]

Wyniki

Analiza podstawowa wykazała, że z perspektywy [REDAKTOWANE], a SoC to 906,05 PLN.

Analiza podstawowa wykazała, że z perspektywy wspólnej [REDAKTOWANE], natomiast koszt leczenia w ramieniu SoC to 169,41 PLN.

Z obu perspektyw, w ramieniu Nucala® + SoC, roczny wskaźnik nawrotów wynosi [REDAKTOWANE]. Roczny wskaźnik nawrotów pochodzi z badania Wechsler 2017, zaś liczba dni bez nawrotów została oszacowana na podstawie wykresu przedstawiającego odsetek pacjentów z nawrotem z badania Wechsler 2017.

Z perspektywy NFZ [REDAKTOWANE]. Z
perspektywy wspólnej [REDAKTOWANE].

Z perspektywy NFZ [REDAKTOWANE].
Z perspektywy wspólnej [REDAKTOWANE].
[REDAKTOWANE]

Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że leczenie mepolizumabem + SoC wiąże się ze zmianą rocznego wskaźnika nawrotów (od [REDAKTOWANE] - scenariusz A2) oraz zmianą czasu bez nawrotu (od [REDAKTOWANE] - scenariusz B2). ICER rocznego wskaźnika nawrotów jest najniższy w scenariuszu A1, a najwyższy w scenariuszu A2, a koszt uniknięcia jednego dnia nawrotu jest najniższy w scenariuszu B2, a najwyższy w scenariuszu B1.

Podsumowanie

Analiza wykazała, że leczenie mepolizumabem + SoC w populacji w wieku ≥ 6 lat z nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie eozynofilową ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń wiąże się z istotną korzyścią kliniczną dla akceptowalnych kosztów terapii. Obecnie nie ma dostępnej, zarejestrowanej terapii, która odpowiadałaby na te niezaspokojone potrzeby w przypadku rzadkiej choroby o podłożu eozynofilowym, jaką jest EGPA.

1 Wprowadzenie

1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia preparatu Nucala® finansowaniem w ramach programu lekowego we wskazaniu dotyczącym pacjentów w wieku ≥ 6 lat z nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie eozynofilową ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń.

1.2 Populacja

Populacja zawarta w analizie konsekwencji kosztów obejmuje pacjentów w wieku ≥ 6 lat z nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie eozynofilową ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń.

Wybór takiej populacji jest zgodny z PICOS i spójny w obrębie wszystkich przygotowanych analiz (APD, analizy klinicznej, analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet).

1.3 Komparatory

Analizę kosztów mepolizumabu stosowanego jako terapia dodana do standardowej opieki przeprowadzono w porównaniu do standardowej opieki. Wybór komparatorów dla mepolizumabu wraz z uzasadnieniem został szczegółowo opisany w Analizie Problemu Decyzyjnego [APD Nucala].

Komparator	SoC zdefiniowana jako terapia z wykorzystaniem stabilnych dawek glikokortykosteroidów w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi (metotreksat, azatiopryna, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna, chlorochina)
-------------------	---

1.4 Typ analizy ekonomicznej

EGPA jest chorobą posiadającą status sierocych. W przypadku tak rzadkich chorób dane epidemiologiczne dotyczące naturalnego postępu choroby są ograniczone. Dalsze dane wejściowe wymagane do modelowania CEA, takie jak wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej i koszty związane z zarządzaniem, są również ograniczone. Złożony charakter EGPA, ze znaczną różnorodnością pacjentów i zajęciem wielu narządów, zwiększa niepewność w modelowaniu chorób. Obecne schematy leczenia EGPA są zmienne, przy częstym stosowaniu terapii niezgodnych z zaleceniami, co dodatkowo zwiększa niepewność w modelowaniu choroby.

Kwestię modelowania ekonomicznego w przypadku chorób rzadkich rozważano m.in. w Planie dla Chorób Rzadkich z 2021 r. Na podstawie dokumentu można stwierdzić, że w zakresie analizy ekonomicznej należy podkreślić trudności w wiarygodnym oszacowaniu kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), szczególnie w przypadku pierwszego dostępnego leku dopuszczonego do stosowania w chorobie rzadkiej. Stosowane w tym celu modelowanie ekonomiczne jest opracowaniem wtórnym, którego wiarygodność zależy od danych pierwotnych, czyli badań klinicznych i danych wejściowych niezbędnych

do parametryzacji modelu (ograniczenia tych danych w dużej mierze wynikają z małej liczby chorych i dostępnych obserwacji). [Uchwała RM 2021]

Podsumowując, ze względu na heterogeniczny charakter choroby oraz jej niedokładne zbadanie, ograniczono się do rocznego horyzontu analizy ekonomicznej, odpowiadającemu horyzontowi obserwacji w badaniu klinicznym. W przypadku tak rzadkiej choroby, dane dotyczące naturalnego postępu choroby są bardzo ograniczone, a modelowanie wyników poza 1 roczny horyzont czasowy jest niewiarygodne. Z kolei przypisanie stanom remisji i chorobie aktywnej wartości użyteczności dla analizy efektywności kosztowej ograniczonej do horyzontu rocznego, wobec przewlekłego charakteru choroby oraz danych z RWE wskazujących długotrwały korzystny efekt terapii mepolizumabem, prowadzi do zafalszowania rzeczywistej wartości ekonomicznej leczenia.

1.5 Perspektywa

Analizę, zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2023] wykonano z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, tj. podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (pacjenta).

1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie

EGPA jest chorobą przewlekłą, która ma różny przebieg choroby oraz dotyka różnorodną grupę pacjentów. Ze względu na charakter choroby oraz jej niedokładne zbadanie, ograniczono się do rocznego horyzontu analizy ekonomicznej.

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami [Rozporządzenie MZ 2023], jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. W niniejszej analizie zastosowano horyzont roczny, z tego względu nie dyskontowano ani efektów, ani kosztów.

1.7 Cena przedmiotowej technologii

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy dotyczy produktu leczniczego Nucala®.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r., produkt leczniczy Nucala® jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.44 oraz B.156.

Wnioskowana jest refundacja mepolizumabu w ramach programu lekowego. Zgodnie z ustawą refundacyjną, leki stosowane w ramach programów lekowych kwalifikują się do leków wydawanych bezpłatnie [Ustawa refundacyjna 2011]. Wnioskowane jest objęcie preparatu Nucala® (mepolizumab) refundacją w zakresie populacji pacjentów w wieku ≥ 6 lat z nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie eozynofilową ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń oraz u dorosłych pacjentów z aktywnym zespołem hipereozynofilowym.

Analizowana technologia jest kwalifikowana do istniejącej grupy limitowej (1167.0, Mepolizumab).

Zestawienie cen wnioskowanej prezentacji preparatu Nucala® przedstawiono w Tab. 1.

Tab. 1. Ceny Nucala®.

Kategoria	Nucala®
Cena zbytu netto (PLN)	██████████
Urzędowa cena zbytu (PLN)	██████████
Cena hurtowa brutto (PLN)	██████████
Cena detaliczna (PLN)	██████████
Wysokość limitu finansowania (PLN)	██████████
Odpłatność (%)	bezpłatny
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)	0,00
Koszt NFZ (PLN)	██████████

██

██
██

██

██████████	██████████
██	██████████
██	██████████
██	██████████
██	██████████
██	██████████
██	██████████

1.9 Ustalanie ceny progowej

Ze względu na charakter analizy nie przeprowadzono analizy ceny progowej.

2 Metodyka analizy

2.1 Ogólna charakterystyka

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu zaimplementowanego w programie MS Excel. Model umożliwia przeprowadzenie analizy konsekwencji i kosztów. W modelu możliwe jest porównanie mepolizumabu + SoC względem standardowej opieki (SoC).

W modelu sumowane są koszty oraz efekty w horyzoncie jednego roku. Koszty stosowanych technologii są pobierane z aktualnego obwieszczenia MZ (z dnia 18 września 2024 r.) oraz ważone udziałem w rynku wszystkich preparatów zawierających daną substancję na podstawie danych DGL (styczeń - czerwiec 2024). Koszty leczenia nawrotu eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń to koszty wizyty u odpowiedniego specjalisty oraz koszty leków.

Efektem leczenia choroby jest liczba dni bez nawrotu oraz roczny wskaźnik nawrotów.

Przeprowadzono analizę, w której dla obu ramion leczenia zsumowano wszystkie koszty oraz zestawiono je z efektami leczenia.

2.2 Parametry kliniczne

Program lekowy definiuje 2 podstawowe kryteria przerwania leczenia:

- uzyskanie trwałej remisji choroby (BVAS = 0) lub trwałej niskiej aktywności choroby (BVAS < 3), które w opinii lekarza prowadzącego umożliwiają wstrzymanie podawania leku w ramach programu;

oraz

- niespełnienie kryteriów oceny skuteczności o których mowa w pkt 3 Kryteria oceny skuteczności leczenia;

Ponieważ pierwsze z kryteriów jest warunkowe i uzależnione od opinii lekarza prowadzącego, w analizie ekonomicznej skupiono się na drugim z wymienionych wyżej kryteriów tj. utracie skuteczności leczenia.

Skuteczność leczenia jest zdefiniowana w programie lekowym jako:

1) uzyskanie niskiej aktywności choroby zdefiniowanej jako wynik w skali BVAS < 3 - po 6 miesiącach (+/- 1 miesiąc) leczenia;

lub

2) spadek wartości BVAS o co najmniej 50% przy jednoczesnej redukcji dawki GKS o co najmniej 50% - po 6 miesiącach (+/- 1 miesiąc) leczenia;

oraz

3) utrzymywanie się adekwatnej odpowiedzi w trakcie kolejnych ocen co 6 m-cy (+/- 1 miesiąc) w trakcie aktywnego leczenia w programie (obligatoryjnie, niezależnie które kryterium spełniono po 6 miesiącach terapii).

Badanie kliniczne MIRRA będące podstawą oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii jak również badanie efektywności praktycznej przedstawione w części klinicznej niniejszego raportu, wskazują, że w praktyce większość pacjentów (prawdopodobnie wszyscy lub niemal wszyscy) uzyskują tak zdefiniowaną odpowiedź na leczenie. Stąd najistotniejszym elementem oceny kliniczno-ekonomicznej wydaje się utrata utrzymania odpowiedzi na leczeniu czyli nawrót choroby. Stąd w analizie ekonomicznej oraz konsekwentnie w analizie wpływu na budżet skupiono się na ocenie nawrotu choroby - w przypadku analizy ekonomicznej analizie poddano roczny wskaźnik nawrotów oraz czas do nawrotu choroby (liczba dni bez nawrotu choroby).

2.2.1 Roczny wskaźnik nawrotów

Na podstawie danych z badania Wechsler 2017 został wyznaczony roczny wskaźnik nawrotów w ramieniu SoC. Roczny wskaźnik nawrotów dla ramienia mepolizumab + SoC obliczono

Tab. 3. Roczny wskaźnik nawrotów w ramionach mepolizumab + SoC oraz SoC.

		Roczny wskaźnik nawrotów	
SoC			
Mepolizumab + SoC	Podstawowy		
	Minimalny		
	Maksymalny		

2.2.2 Liczba dni bez nawrotu

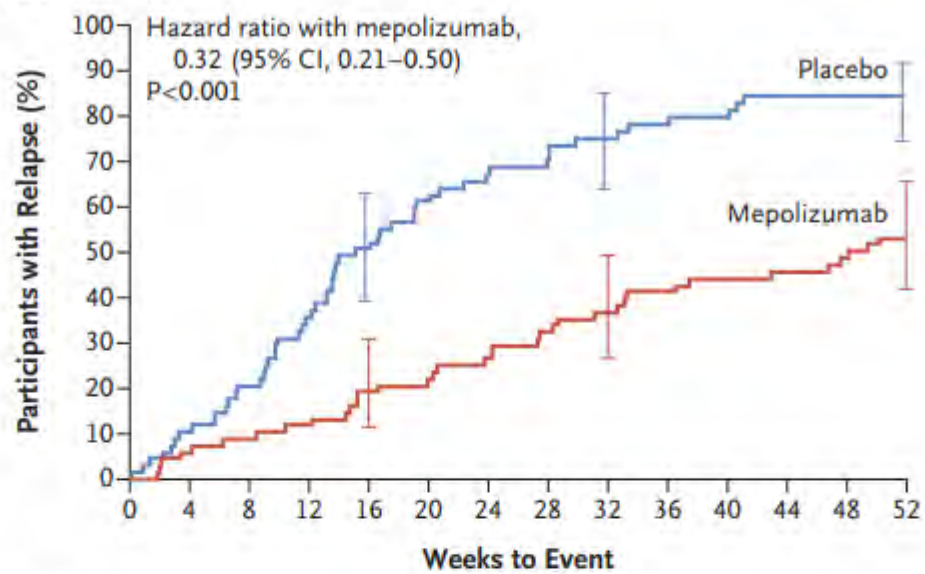
Na podstawie wykresu z badania Wechsler 2017 (odczytano za pomocą programu WebPlotDigitizer) został wyznaczony odsetek pacjentów z nawrotem w ramieniu SoC. Opierając się na tych wartościach, oszacowano odwrotność tj. odsetek pacjentów bez pogorszenia dla ramienia SoC.

Odsetek pacjentów bez pogorszenia dla ramienia mepolizumab + SoC obliczono korzystając ze współczynnika ryzyka czasu do wystąpienia pierwszego nawrotu wynoszącego 0,32 (95% CI, 0,21-0,50). Wartości obliczono dla trzech wariantów - podstawowego, minimalnego oraz maksymalnego, odpowiednio dla wartości średniej HR oraz dolnego i górnego 95% CI.

W oparciu o odsetek pacjentów bez pogorszenia, oszacowano średni czas bez pogorszenia w obu ramionach oraz ich różnicę.

Rys. 1. Odsetek pacjentów z nawrotem

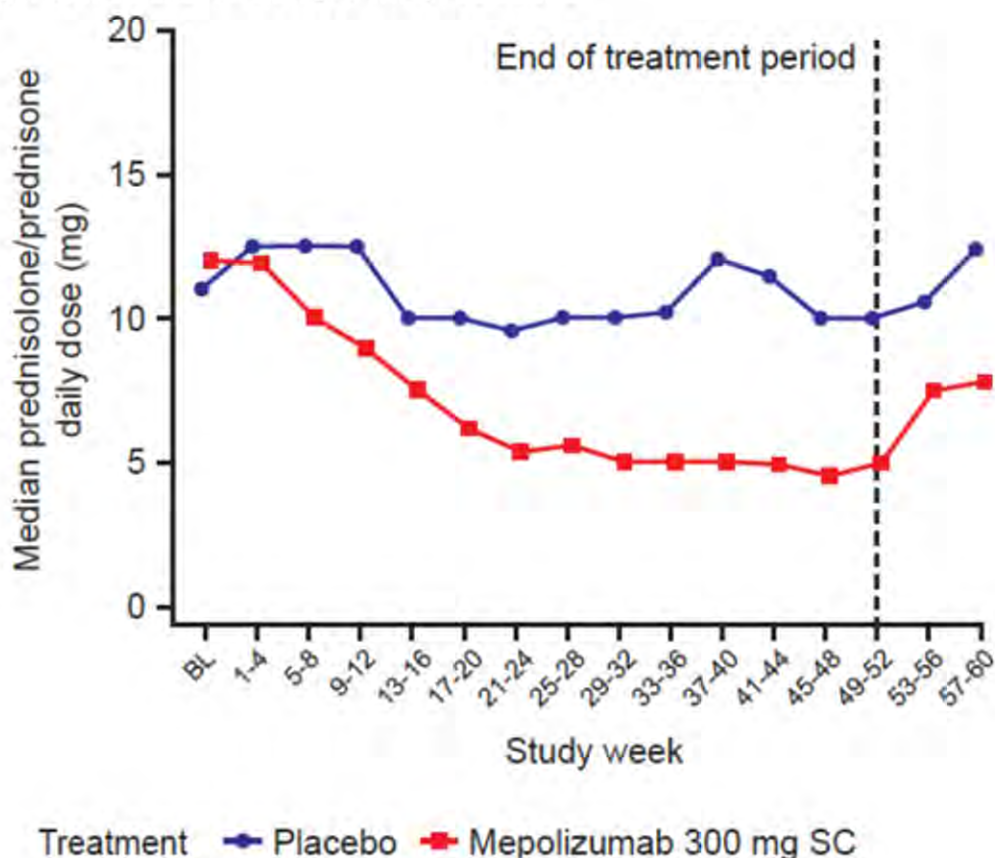
B Relapse



No. at Risk

Placebo	68	33	16	9
Mepolizumab	68	55	43	25

Rys. 2. Mediana dziennej dawki prednizonu



Tab. 6. Mediana dziennej dawki prednizonu.

Tydzień	Mediana dziennej dawki prednizonu [mg]	
	Meopolizumab + SoC	SoC
0	12,24	11,33
4	12,18	12,73
8	10,36	12,73
12	9,33	12,73
16	7,94	10,30
20	6,61	10,30
24	5,88	9,88
28	6,06	10,36
32	5,52	10,36
36	5,52	10,55
40	5,52	12,30
44	5,45	11,70
48	5,03	10,30

Źródłem odsetek pacjentów stosujących technologie był rejestr POLVAS - Biedroń 2020 . Dienne dawki podstawowe dla azatiopryny, metotreksatu oraz mykofenolanu mofetylu zostały ustalone zgodnie z informacjami zawartymi w wytycznych EULAR 2022. Dzienna

dawka podstawowa dla prednizonu pochodzi z badania Wechsler 2017, dla cyklosporyny z publikacji Vultaggio 2020, natomiast dla chlorochiny oraz mepolizumabu z Charakterystyki Produktu Leczniczego, odpowiednio Arechin oraz Nucala.

W przypadku leczenia pediatrycznego, dzienne dawki podstawowe zostały ustalone zgodnie ze źródłami dla populacji dorosłej. Wyjątek stanowi mykofenolan mofetylu, którego dzienna dawka podstawowa pochodzi z Charakterystyki Produktu Leczniczego Mycophenolate mofetil ALKEM. Odsetek pacjentów pediatrycznych względem całej populacji został wyliczony na podstawie danych GUS. Jest to stosunek populacji w wieku 6-14 lat do całej populacji i wynosi 10%.

Tab. 7. Odsetek pacjentów oraz dzienna dawka podstawowa dla dorosłych.

Lek		Odsetek pacjentów		Dzienna dawka podstawowa [mg]	
		Meopolizumab + SoC	SoC	Meopolizumab + SoC	SoC
Prednizon	Base line	91,95%	91,95%	12,24	11,33
	4. tydzień			12,18	12,73
	8. tydzień			10,36	12,73
	12. tydzień			9,33	12,73
	16. tydzień			7,94	10,30
	20. tydzień			6,61	10,30
	24. tydzień			5,88	9,88
	28. tydzień			6,06	10,36
	32. tydzień			5,52	10,36
	36. tydzień			5,52	10,55
	40. tydzień			5,52	12,30
	44. tydzień			5,45	11,70
	48. tydzień			5,03	10,30
Azatiopryna		44,83%	44,83%	145	
Metotreksat		27,59%	27,59%	2,8571	
Mykofenolan mofetylu		10,34%	10,34%	2500	
Cyklosporyna		2,30%	2,30%	181,2	
Chlorochina, hydroksychlorochina		4,60%	4,60%	250	
Brak leczenia		2,30%	2,30%	0	
Mepolizumab		100,00%	0,00%	10,7143	

Tab. 8. Odsetek pacjentów oraz dzienna dawka podstawowa dla pacjentów pediatrycznych.

Lek		Odsetek pacjentów		Dzienna dawka podstawowa [mg]	
		Meopolizumab + SoC	SoC	Meopolizumab + SoC	SoC
Prednizon	Base line	91,95%	91,95%	12,24	11,33
	4. tydzień			12,18	12,73
	8. tydzień			10,36	12,73
	12. tydzień			9,33	12,73
	16. tydzień			7,94	10,30
	20. tydzień			6,61	10,30
	24. tydzień			5,88	9,88
	28. tydzień			6,06	10,36
	32. tydzień			5,52	10,36
	36. tydzień			5,52	10,55
	40. tydzień			5,52	12,30
	44. tydzień			5,45	11,70
	48. tydzień			5,03	10,30
Azatiopryna		44,83%	44,83%	76,3556	
Metotreksat		27,59%	27,59%	1,7857	
Mykofenolan mofetylu		10,34%	10,34%	734,8221	
Cyklosporyna		2,30%	2,30%	181,2	
Chlorochina, hydroksychlorochina		4,60%	4,60%	250	
Brak leczenia		2,30%	2,30%	0	
Mepolizumab		100,00%	0,00%	3,5714	

Średnia waga pacjenta oszacowana została na podstawie informacji na stronie www.dietetykazdrowotna.pl. Przeciętna dorosła Polka waży 65 kg, a przeciętny Polak - 80 kg. Wyciągnięto średnią z tych wartości i otrzymano 72,5 kg. Wartość ta było potrzebna do oszacowania dziennej dawki azatiopryny.

Średnia waga pacjenta pediatrycznego oszacowano na podstawie informacji na stronie Głównego Urzędu Statystycznego. Wyciągnięto średnią z wartości dla dzieci w wieku 6-14 lat i otrzymano 38,18 kg. Wartość ta było potrzebna do oszacowania dziennej dawki azatiopryny.

Średni wzrost pacjenta pediatrycznego oszacowano na podstawie informacji zgromadzonych w badaniach OLA i OLAF, pomiary dzieci i młodzieży w latach 2007-2012. Wyciągnięto średnią z wartości dla dzieci w wieku 6-14 lat i otrzymano 141,33 cm. Średni wzrost był potrzebny do oszacowania powierzchni ciała pacjenta, która wymagana była do określenia dziennej dawki mykofenolanu mofetylu dla pacjenta pediatrycznego.

Wzór Haycocka służy do obliczania powierzchni ciała pacjenta na podstawie jego wzrostu oraz masy.

$$S = 0,024265 * L^{0,3964} * M^{0,5378}$$

S - powierzchnia ciała w m²,

L - wzrost w cm,

M - masa ciała w kg.

Powierzchnia ciała pacjenta pediatrycznego wynosi 1,22 m².

W analizie ceny preparatów SoC oparto na podstawie cen z aktualnego obwieszczenia MZ (z dnia 18 września 2024 roku) oraz ceny zostały zważone udziałem w rynku wszystkich preparatów zawierających daną substancję na podstawie danych DGL (styczeń - czerwiec 2024).

Tab. 9. Koszt preparatów SoC.

Lek	Koszt za mg [PLN]
Perspektywa NFZ	
Prednizon	0,0652
Azatiopryna	0,0101
Metotreksat	0,0458
Mykofenolan mofetylu	0,0030
Cyklosporyna	0,0534
Chlorochina	0,0019
Perspektywa wspólna	
Prednizon	0,1026
Azatiopryna	0,0116
Metotreksat	0,0903
Mykofenolan mofetylu	0,0038
Cyklosporyna	0,0547
Chlorochina	0,0027

2.4.3 Leczenie nawrotów

Leczenie nawrotów EGPA może odbywać się zarówno w warunkach ambulatoryjnych, jak i szpitalnych (procedura JGP: D55). Ze względu na brak wiarygodnych danych, w analizie przyjęto konserwatywne założenie (niekorzystne z punktu widzenia ograniczenia kosztów leczenia nawrotów choroby przy wykorzystaniu mepolizumabu), że całość opieki nad pacjentami odbywa się w warunkach ambulatoryjnych.

Strukturę rozłożenia rodzajów nawrotu EGPA określono na podstawie publikacji Wechsler 2017.

Tab. 10. Struktura rozłożenia rodzajów nawrotu EGPA.

Rodzaj nawrotu	Odsetek pacjentów	
	Mepolizumab + SoC	SoC
Naczyniowy	11,69%	13,64%
Astma	20,13%	23,86%

Rodzaj nawrotu	Odsetek pacjentów	
	Mepolizumab + SoC	SoC
Zatokowo-nosowy	5,84%	4,55%
Naczyniowy/Astma	12,99%	10,23%
Naczyniowy/Zatokowo-nosowy	9,74%	6,82%
Astma/Zatokowo-nosowy	20,13%	20,45%
Naczyniowy/Astma/Zatokowo-nosowy	19,48%	20,45%

Koszt wizyty u specjalisty określono na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 103/2023/DSOZ, w którym koszt wizyty W11 to 44 PLN.

Wizytę u poszczególnego specjalisty skorygowano o współczynnik korekcji określony zgodnie z wyceną punktową świadczeń na podstawie umowy o największej wartości z każdego województwa za 2023 rok (w niektórych przypadkach brak świadczeń w każdym województwie). Na ich podstawie wyciągnięto medianę współczynników. Wyszczególniamy wyceny punktowe świadczeń dla dorosłych oraz w populacji pediatrycznej.

Tab. 11. Mediany współczynników korekcji dla poszczególnych świadczeń - EGPA.

Rodzaj świadczenia	Mediana współczynnika korekcji
Świadczenia w zakresie leczenia chorób naczyń	1,585
Świadczenia w zakresie gruźlicy i chorób płuc	1,59
Świadczenia w zakresie otolaryngologii	1,58
Świadczenia w zakresie reumatologii dla dzieci	1,59
Świadczenia w zakresie gruźlicy i chorób płuc dla dzieci	1,62
Świadczenia w zakresie otolaryngologii dziecięcej	1,58

W zależności od rodzaju nawrotu, koszt leczenia nawrotu to koszt wizyty u danego specjalisty [koszt wizyty W11 - 103/2023/DSOZ, wycena punktowa świadczeń - NFZ] przemnożony przez odsetek pacjentów z danym rodzajem nawrotu [Wechsler 2017]. Koszt świadczeń dla dzieci różni się od tych dla dorosłych.

Tab. 12. Koszt leczenia nawrotu - dorośli.

Rodzaj nawrotu	Koszt [PLN]	
	Mepolizumab + SoC	SoC
Naczyniowy	8,1514	9,5100
Astma	14,0829	16,6950
Zatokowo-nosowy	4,0629	3,1600
Naczyniowy/Astma	9,0714	7,1438
Naczyniowy/Zatokowo-nosowy	6,7821	4,7475
Astma/Zatokowo-nosowy	14,0386	14,2650
Naczyniowy/Astma/Zatokowo-nosowy	13,5857	14,2650

Tab. 13. Koszt leczenia nawrotu - pacjenci pediatryczni.

Rodzaj nawrotu	Koszt [PLN]	
	Mepolizumab + SoC	SoC
Naczyniowy	8,1771	9,5400
Astma	14,3486	17,0100
Zatokowo-nosowy	4,0629	3,1600
Naczyniowy/Astma	9,1714	7,2225
Naczyniowy/Zatokowo-nosowy	6,7929	4,7550
Astma/Zatokowo-nosowy	14,1714	14,4000
Naczyniowy/Astma/Zatokowo-nosowy	13,6857	14,3700

2.4.4 Program lekowy

Koszty leczenia w Programie Lekowym określono na podstawie istniejącego programu lekowego B.75 LECZENIE CHORYCH NA AKTYWNAJĄ POSTAĆ ZIARNINIAKOWATOŚCI Z ZAPALENIEM NACZYŃ (GPA) LUB MIKROSKOPOWE ZAPALENIE NACZYŃ.

Wartość punktową kwalifikacji oraz monitorowania leczenia w programie lekowym określono na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 7/2024/DG. Wartość punktowa kwalifikacji do programu lekowego LECZENIE CHORYCH NA AKTYWNAJĄ POSTAĆ ZIARNINIAKOWATOŚCI Z ZAPALENIEM NACZYŃ (GPA) LUB MIKROSKOPOWE ZAPALENIE NACZYŃ wyniosła 338, a monitorowania leczenia w programie LECZENIE CHORYCH NA AKTYWNAJĄ POSTAĆ ZIARNINIAKOWATOŚCI Z ZAPALENIEM NACZYŃ (GPA) LUB MIKROSKOPOWE ZAPALENIE NACZYŃ to 1050,23 punkty.

Koszt kwalifikacji oraz monitorowania leczenia w programie lekowym LECZENIE CHORYCH NA AKTYWNAJĄ POSTAĆ ZIARNINIAKOWATOŚCI Z ZAPALENIEM NACZYŃ (GPA) LUB MIKROSKOPOWE ZAPALENIE NACZYŃ określono na podstawie współczynników korekcji określonych zgodnie z wyceną punktową świadczeń na podstawie umowy o największej wartości z każdego województwa za 2024 rok. Na ich podstawie wyciągnięto medianę współczynników - 1,71.

Koszt kwalifikacji oraz monitorowania leczenia w programie lekowym to wartość punktowa przemnożona przez współczynników korekcji.

Tab. 14. Koszty leczenia w Programie Lekowym.

	Wartość punktowa	Koszt [PLN]
Koszt kwalifikacji do programu lekowego	338	577,98
Koszt monitorowania leczenia	1050,23	1795,89

2.5 Zestawienie parametrów

Zestawienie parametrów wykorzystanych w modelu opisano szczegółowo w aneksie 3.

2.6 Zakres analizy wrażliwości

Poniżej zdefiniowano warianty analizy wrażliwości, które wykorzystano, aby zbadać odporność uzyskiwanych wyników na przyjęte założenia, wartości parametrów, itd.

2.6.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości

W celu oceny wrażliwości wyników modelu na zmienność parametrów wejściowych, przeprowadzono serie jednokierunkowych analiz wrażliwości, w których kluczowe parametry modelu zmieniały się pojedynczo wokół ich wartości bazowych. Każdy parametr został zmieniony, aby ocenić wpływ na koszt efektu. Wartość minimalna i maksymalna rocznego wskaźnika nawrotów w grupie mepolizumab + SoC została określona na podstawie wyznaczonego w badaniu Wechsler 2017 współczynnika RR wynoszącego 0,50 (95% CI, 0,36-0,7). Wartość minimalna i maksymalna czasu bez nawrotu w grupie mepolizumab + SoC została określona na podstawie wyznaczonego w badaniu Wechsler 2017 współczynnika ryzyka wynoszącego 0,32 (95% CI, 0,21-0,5). Wartości użyte w jednokierunkowych analizach wrażliwości przedstawiono w Tab. 15.

Tab. 15. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości - EGPA.

Parametr	Analiza podstawowa	Wartości w analizie wrażliwości
Roczny wskaźnik nawrotów minimalny		
Roczny wskaźnik nawrotów maksymalny		
Czas bez nawrotu minimalny		
Czas bez nawrotu maksymalny		

2.6.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Ze względu na charakter analizy nie wykonano probabilistycznej analizy wrażliwości.

2.7 Walidacja modelu

2.7.1 Walidacja wewnętrzna

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, wykorzystując następujące podejście:

1. podstawiono zerowe wartości dla składowych kosztowych/cen, aby upewnić się, że otrzymuje się oczekiwane wyniki (brak kosztów w danej kategorii),
2. zrównywano wartości parametrów wejściowych dla analizowanej technologii i komparatorów, aby upewnić się, że nie występują różnice dla wartości wynikowych.

Walidacja wewnętrzna potwierdziła poprawność modelu.

2.7.2 Walidacja zewnętrzna

W toku przeszukiwania baz danych w ramach analizy klinicznej, zidentyfikowano 7 badań z zakresu efektywności praktycznej, w których oceniano stosowanie mepolizumabu w populacji pacjentów z EGPA [AEK Nucala].

W Tab. 16 przedstawiono opis zidentyfikowanych badań.

Analiza zidentyfikowanych badań efektywności praktycznej potwierdza efektywność i bezpieczeństwo stosowania mepolizumabu w leczeniu EGPA u wnioskowanej populacji.

Tab. 16. Walidacja zewnętrzna - badania efektywności praktycznej.

Kod badania	Wyniki	Wnioski
Masumoto 2023	Liczba eozynofiliów we krwi w momencie rozpoznania i najniższy poziom IgG w surowicy przed leczeniem mepolizumabem były istotnie wyższe u <i>super-responders</i> niż u <i>responders</i> (odpowiednia: $10\,580,4 \pm 6\,370,4$ vs. $6\,935,3 \pm 7\,549,5$, $p < 0,05$; $801,7 \pm 194,0$ vs. $608,7 \pm 211,0$, $p < 0,05$). W grupie <i>super-responder</i> dawka prednizolonu podczas ostatniej wizyty w trakcie leczenia mepolizumabem była niższa niż przed leczeniem ($p < 0,01$) i niższa niż podczas ostatniej wizyty w grupie <i>responder</i> ($p < 0,01$). W obu grupach liczba eozynofiliów we krwi obwodowej i BVAS były niższe po rozpoczęciu leczenia mepolizumabem niż przed rozpoczęciem leczenia ($p < 0,01$). BVAS przed podaniem mepolizumabu ($15,1 \pm 4,9$ vs. $20,2 \pm 4,6$, $p < 0,05$) i podczas ostatniej wizyty ($5,2 \pm 5,3$ vs. $13,0 \pm 5,0$, $p < 0,01$) były niższe u <i>super-responders</i> niż u <i>responders</i> . Wskaźniki nawrotów w każdym roku po rozpoczęciu stosowania mepolizumabu były niższe w grupie <i>super-responder</i> niż w grupie <i>responder</i> ($p < 0,01$). W grupie <i>super-responder</i> wskaźniki nawrotów były niższe w ciągu 3 lat od rozpoczęcia stosowania mepolizumabu ($p < 0,01$), a podczas ostatniej wizyty ($p < 0,01$) były istotnie niższe niż po 1 roku leczenia.	Leczenie mepolizumabem osób z grupy <i>super-responder</i> trwale zmniejszyło częstość nawrotów.
Ramirez 2022	Częstość zaostrzeń astmy ($7,64$ przypadków/100 osobo-miesiące, 95% CI = $5,53$ - $10,29$ vs. $1,11$ przypadków/100 osobo-miesiące, 95% CI = $0,22$ - $3,25$; $p < 0,001$), BVAS (mediana = 2 , IQR = 1 - 4 vs. mediana = $-2,5$ od wartości początkowej, IQR = -1 - 4 ; $p < 0,0001$) i dawka kortykosteroidów ($8,75$ mg/dzień, IQR = 5 - 15 vs. $2,5$ mg/dzień, IQR = 0 - 5 ; $p = 0,0014$) zmniejszyły się podczas stosowania MPZ. Pięciu pacjentów mogło odstawić prednizon. Wskaźniki infekcji były wyższe podczas stosowania mepolizumabu ($18,15$ infekcji/100 osobo-miesiące, 95% CI = $13,43$ - $23,99$ vs. $3,58$, 95% CI = $2,12$ - $5,66$; $p < 10^{-6}$), ale nie zaobserwowano wzrostu liczby hospitalizacji, zaostrzeń astmy ani uszkodzeń.	Dane rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzają skuteczność mepolizumabu w opornej na leczenie EGPA z aktywną astmą. Umożliwia oszczędzanie steroidów i leków immunosupresyjnych oraz lepszą kontrolę astmy i prawdopodobnie innych objawów zależnych od eozynofilii. Wyższe wskaźniki infekcji są zgodne z wynikami innych badań i mogą wynikać ze względnego zawiązania danych w związku ze zwiększoną częstotliwością wizyt, chociaż nie można wykluczyć efektu farmakologicznego. Biorąc pod uwagę występowanie mikronaczyniowych zdarzeń zapalnych sugeruje się prawdopodobną potrzebę terapii skojarzonej przynajmniej u podgrupy pacjentów z EGPA i wzmacnianie znaczenia zindywidualizowanego podejścia do leczenia w tej heterogenicznej chorobie.

Kod badania	Wyniki	Wnioski
Ueno 2022B	Jeśli chodzi o pierwszorządowe punkty końcowe, wskaźnik retencji MPZ wyniósł 100%, a wskaźnik ukończenia IVCY wyniósł 61,5%. Jeśli chodzi o drugorzędowe punkty końcowe, zdarzenia niepożądane wykryto u 2/7 pacjentów (28,6%) w grupie MPZ i 7/13 pacjentów (53,8%) w grupie IVCY. Liczba BVAS i eozynofilów znacząco spadła w obu grupach w 1. miesiącu i po nim, ale nie było znaczącej różnicy w wielkości zmian między obiema grupami. Wyniki VDI nie zwiększyły się znacząco w żadnej z grup, a stopień zmian nie różnił się znacząco między obiema grupami. Chociaż dawki CS podawane towarzyszących zmniejszyły się znacząco w 1. miesiącu i po nim w obu grupach, wskaźniki zmniejszenia dawek CS w 3. miesiącu i po nim były znacząco wyższe w grupie MPZ.	Badanie to wykazało, że stosowanie MPZ w terapii indukującej remisję w ciężkiej postaci EGPA pozwoliło na bezpieczną i skuteczną kontrolę aktywności choroby i zmniejszenie dawek CS.
Tsurikisawa 2021	Liczba eozynofilów w momencie rozpoznania była istotnie wyższa w grupie z wyraźnym efektem niż w grupie ze słabym efektem ($p < 0,05$), ale nie przed rozpoczęciem leczenia mepolizumabem lub podczas ostatniej wizyty. BVAS przed rozpoczęciem leczenia mepolizumabem ($p < 0,05$) i podczas ostatniej wizyty ($p < 0,01$) oraz częstość nawrotów przed rozpoczęciem leczenia ($p < 0,05$) były istotnie wyższe, a poziom IgG w surowicy przed leczeniem mepolizumabem był istotnie niższy w grupie słabego efektu niż w grupie wyraźnego efektu. Grupa o słabym efekcie otrzymywała wyższe dawki kortykosteroidów, nawet jeśli dawka kortykosteroidów mogła zostać zmniejszona na pewien czas po rozpoczęciu leczenia mepolizumabem	Wysoka liczba eozynofilów we krwi obwodowej w momencie rozpoznania EGPA sugerowała pozytywną odpowiedź kliniczną na mepolizumab.
Ueno 2021	Wskaźnik 12-miesięcznej remisji po rozpoczęciu MPZ wynosił 75%. Nie zaobserwowano zmian w BVAS, liczbie eozynofilów ani dawce CS w czasie w grupie przed MPZ, podczas gdy wszystkie te parametry uległy znacznemu zmniejszeniu w czasie w grupie po MPZ. Liczba pacjentów stosujących jednocześnie leki immunosupresyjne również zmniejszyła się w czasie w grupie Post-MPZ. VDI nie wzrosło w żadnej z grup. Wskaźnik retencji MPZ wyniósł 100% i tylko u trzech pacjentów (18,8%) wystąpiły infekcje. Zmiany w BVAS, liczbie eozynofilów i skumulowanej dawce CS były znacząco niższe w grupie po MPZ niż w grupie przed MPZ. Nie było istotnej różnicy w zmianach VDI między grupami.	Badanie to wykazało, że MPZ jest skuteczny i bezpieczny w przypadku EGPA. Ponadto MPZ zmniejsza aktywność choroby, zwiększa wskaźnik remisji i ma działanie oszczędzające CS.
Bettiol 2021	Do badania włączono 203 pacjentów, z których 191 otrzymywało stabilną dawkę mepolizumabu (158 otrzymywało 100 mg co 4 tygodnie, a 33 otrzymywało 300 mg co 4 tygodnie). U 25 pacjentów (12,3%) uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie po 3 miesiącach. Wskaźniki całkowitej odpowiedzi wzrosły do 30,4% i 35,7% odpowiednio po 12 miesiącach i 24 miesiącach, a wskaźniki były porównywalne między mepolizumabem w dawce 100 mg co 4 tygodnie i 300 mg co 4 tygodnie. Mepolizumab doprowadził do znacznego zmniejszenia wyniku BVAS, dawki prednizonu i liczby eozynofilów od 3 miesięcy do 24 miesięcy, przy czym nie zaobserwowano istotnych różnic między dawką 100 mg co 4 tygodnie i 300 mg co 4 tygodnie. Osiemdziesięciu dwóch pacjentów (40,4%) doświadczyło zaostrzeń astmy (57 ze 158 [36%], którzy otrzymywali 100 mg co 4 tygodnie; 17 z 33 [52%], którzy otrzymywali 300 mg co 4 tygodnie), a 31 pacjentów (15,3%) doświadczyło zaostrzeń laryngologicznych. Czterdziestu czterech pacjentów (21,7%) doświadczyło zdarzeń niepożądanych (AE), z których większość nie była poważna (38 z 44).	Mepolizumab w dawce 100 mg co 4 tygodnie i 300 mg co 4 tygodnie jest skuteczny w leczeniu EGPA. Te 2 dawki należy porównać w ramach kontrolowanego badania.

Kod badania	Wyniki	Wnioski
Canzian 2021	Spośród 147 pacjentów z EGPA włączonych do badania, 63 otrzymało RTX, 51 otrzymało MEPO, a 33 otrzymało OMA. W momencie włączenia do badania mediana BVAS wynosiła 8,5 (zakres międzykwartylowy [IQR] 5-13) w grupie RTX, podczas gdy mediana BVAS w grupie OMA wynosiła 2 (IQR 1-4,5), a mediana BVAS w grupie MEPO wynosiła 2 (IQR 1-5). U pacjentów otrzymujących RTX mediana BVAS zmniejszyła się zarówno po 6 miesiącach (mediana 1, IQR 0-4,5), jak i po 12 miesiącach (mediana 0, IQR 0-2), a częstość remisji, częściowej odpowiedzi, niepowodzenia leczenia i przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych wynosiła odpowiednio 49%, 24%, 24% i 3%. W leczeniu astmy zależnej od glukokortykoidów (GC) pacjenci otrzymujący MEPO mieli znacznie lepszy efekt oszczędzający GC i ogólną odpowiedź niż pacjenci otrzymujący OMA. Częstość remisji, częściowej odpowiedzi, niepowodzenia leczenia i przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych wynosiła odpowiednio 15%, 33%, 48% i 4% w grupie OMA i odpowiednio 78%, 10%, 8% i 4% w grupie MEPO. Wskaźniki remisji po 12 miesiącach wynosiły 76% i 82% wśród pacjentów otrzymujących MEPO w dawkach odpowiednio 100 mg i 300 mg.	Wyniki sugerują, że RTX może być skuteczny w leczeniu nawrotów zapalenia naczyń EGPA. MEPO jest wysoce skuteczny z dobrym profilem bezpieczeństwa u pacjentów z astmą zależną od GC. Dane sugerują, że 100 mg MEPO miesięcznie może być akceptowalną dawką w terapii pierwszego rzutu w wybranych przypadkach EGPA, należy jednak pamiętać, że nie porównano tego z zatwierdzoną dawką 300 mg miesięcznie

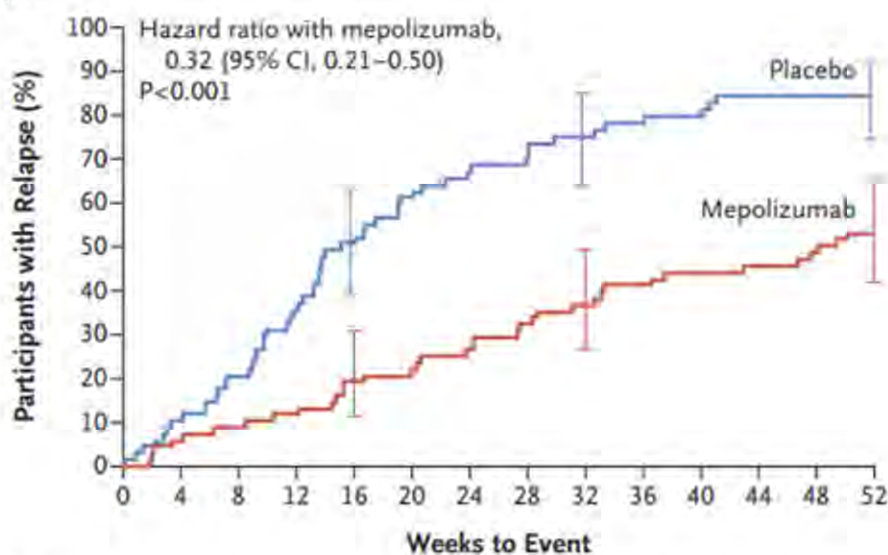
2.7.3 Walidacja konwergencji

Przeprowadzono analizę konwergencji porównując procent pacjentów bez nawrotu.

Na podstawie wykresu z badania Wechsler 2017 (odczytano za pomocą programu WebPlotDigitizer) zostały wyznaczone odsetki pacjentów z nawrotem w ramieniu mepolizumab + SoC. Opierając się na tych wartościach, oszacowano odwrotności tj. odsetki pacjentów bez pogorszenia dla ramienia mepolizumab + SoC, które wykorzystano w alternatywnym modelu. Porównanie wartości w modelu podstawowym oraz alternatywnym przedstawiono na Rys. 3.

Rys. 3. Odsetek pacjentów z nawrotem

B Relapse



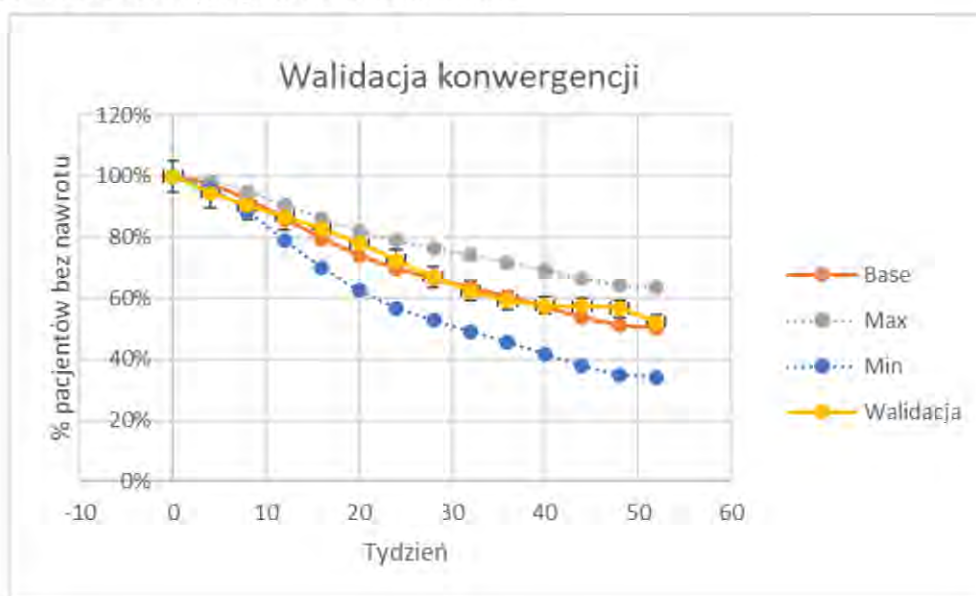
No. at Risk

Placebo	68	33	16	9
Mepolizumab	68	55	43	25

Tab. 17. Odsetek pacjentów z nawrotem oraz odsetek pacjentów bez pogorszenia.

Tydzień	Ilość dni	% pacjentów z nawrotem	
		Meopolizumab + SoC	Odwrotność - % pacjentów z nawrotem - walidacja
0	0	■	■
4	28	■	■
8	28	■	■
12	28	■	■
16	28	■	■
20	28	■	■
24	28	■	■
28	28	■	■
32	28	■	■
36	28	■	■
40	28	■	■
44	28	■	■
48	28	■	■
52	28	■	■

Rys. 4. Odsetek pacjentów bez nawrotu



Wyniki w modelu alternatywnym zbliżone są do tych z modelu podstawowego. Walidacja konwergencji potwierdziła poprawność modelu.

3 Wyniki

3.1 Wyniki analizy podstawowej

Analiza podstawowa wykazała, że z perspektywy NFZ [REDACTED], a leczenie SoC to koszt 906,05 PLN.

Analiza podstawowa wykazała, że z perspektywy wspólnej [REDACTED], a leczenie SoC to koszt 1 169,41 PLN.

Z obu perspektyw, w ramieniu Nucala® + SoC, [REDACTED]. Roczny wskaźnik nawrotów pochodzi z badania Wechsler 2017, zaś liczba dni bez nawrotów została oszacowana na podstawie wykresu przedstawiającego odsetek pacjentów z nawrotem z badania Wechsler 2017.

Z perspektywy NFZ [REDACTED].

Z perspektywy NFZ [REDACTED].

W Tab. 18 przedstawiono wyniki uzyskane dla analizy podstawowej.

Tab. 18. Wyniki analizy podstawowej - (rok terapii).

Koszt roczny [PLN]			Efekty - roczny wskaźnik nawrotów				Efekty - czas bez nawrotu [dni]			
Mepolizumab +SoC	SoC	Różnica	Mepolizumab +SoC	SoC	Różnica	ICER [PLN]	Mepolizumab +SoC	SoC	Różnica	Koszt uniknięcia jednego dnia nawrotu
[Redacted]										
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]										
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]										
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]										
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

3.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że leczenie mepolizumabem + SoC wiąże się ze zmianą rocznego wskaźnika nawrotów (od ██████████ - scenariusz A2) oraz zmianą czasu bez nawrotu (od ██████████ - scenariusz B2). ICER rocznego wskaźnika nawrotów jest najniższy w scenariuszu A1, a najwyższy w scenariuszu A2, a koszt uniknięcia jednego dnia nawrotu jest najniższy w scenariuszu B2, a najwyższy w scenariuszu B1. W Tab. 19 przedstawiono wyniki uzyskane dla analizy scenariuszowej.

Tab. 19. Wyniki analizy scenariuszowej - EGPA.

Scenariusz	Koszt roczny [PLN]		Efekty - roczny wskaźnik nawrotów		Efekty - czas bez nawrotu [dni]		Różnica				
	Mepolizumab + SoC	SoC	Mepolizumab + SoC	SoC	Mepolizumab + SoC	SoC	Koszt roczny [PLN]	Efekty - roczny wskaźnik nawrotów	Efekty - czas bez nawrotu	ICER [PLN]	Koszt uniknięcia jednego dnia nawrotu
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Scenariusz	Koszt roczny [PLN]		Efekty - roczny wskaźnik nawrotów		Efekty - czas bez nawrotu [dni]		Różnica				
	Mepolizumab + SoC	SoC	Mepolizumab + SoC	SoC	Mepolizumab + SoC	SoC	Koszt roczny [PLN]	Efekty - roczny wskaźnik nawrotów	Efekty - czas bez nawrotu	ICER [PLN]	Koszt uniknięcia jednego dnia nawrotu
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4 Ograniczenia

Wśród ograniczeń analizy można wymienić:

- Ze względu na charakter choroby rzadkiej oraz brak możliwości oszacowania wartości QALY i LYG, w ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę konsekwencji kosztów. Wynika to przede wszystkim z faktu, że EGPA jest chorobą rzadką, o złożonym charakterze, ze znaczną różnorodnością pacjentów i zajęciem wielu narządów. Warto podkreślić, że kryterium do włączenia to m.in. BVAS >3 a maksymalna punktacja BVAS to 63 punktów - stąd przewidywana jest znaczna heterogenność ciężkości stanu pacjentów włączanych do leczenia. Ze względu na heterogeniczny charakter choroby oraz jej niedokładne zbadanie, ograniczono się do rocznego horyzontu analizy ekonomicznej, odpowiadającemu horyzontowi obserwacji w badaniu klinicznym. W przypadku tak rzadkiej choroby, dane dotyczące naturalnego postępu choroby są bardzo ograniczone, a modelowanie wyników poza 1 roczny horyzont czasowy jest niewiarygodne. Z kolei przypisanie stanom remisji i chorobie aktywnej wartości użyteczności dla analizy efektywności kosztowej ograniczonej do horyzontu rocznego, wobec przewlekłego charakteru choroby oraz danych z RWE wskazujących długotrwały korzystny efekt terapii mepolizumabem, prowadzi do zafałszowania rzeczywistej wartości ekonomicznej leczenia.
- Krótki horyzont analizy. EGPA jest chorobą przewlekłą, która ma różny przebieg choroby oraz dotyka różnorodne grupy pacjentów. Ze względu na charakter choroby oraz jej niedokładne zbadanie, ograniczono się do rocznego horyzontu analizy.
- Definicja nawrotu choroby wykorzystane w analizie, nie odpowiada dokładnie kryteriom nawrotu zdefiniowanym w programie lekowym (różnica dotyczy poziomu BVAS - w RCT wykorzystanym w analizie to $BVAS > 0$, podczas gdy w programie lekowym poziom $BVAS \geq 3$). Z drugiej strony, należy podkreślić, że definicja nawrotu w badaniu klinicznym jest bardziej złożona i zgodnie z protokołem badania obejmuje nie tylko $BVAS > 0$ ale również zaostrzenie objawów astmy lub objawów z nosa lub zatok, które prowadziły do wzrostu dawki GKS do dawki > 4 mg/dobę (prednisolonu lub równoważnika) lub włączenia/intensyfikacji leczenia immunosupresyjnego innego niż GKS lub hospitalizacji związanej z pogorszeniem objawów EGPA. W praktyce, biorąc pod uwagę specyfikę skali BVAS (poruszono w BIA), można uznać, że większość nawrotów choroby odnotowanych z RCT może odpowiadać kryteriom utraty odpowiedzi opisanych w programie lekowym.
- Dane dotyczące zużycia zasobów w leczeniu EGPA oparto na danych pozyskanych z badań klinicznych. Dane te mogą nie odzwierciedlać wiernie rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce.
- Ze względu na brak danych, w leczeniu populacji pediatrycznej z EGPA, wykorzystano dawkowanie leków oraz typ leczenia SoC analogiczny do populacji dorosłych.
- Leczenie nawrotów EGPA może odbywać się zarówno w warunkach ambulatoryjnych, jak i szpitalnych (procedury JGP: S05, S06, S07, D55). Ze względu na brak wiarygodnych danych, w analizie przyjęto konserwatywne założenie (niekorzystne z

punktu widzenia ograniczenia kosztów leczenia zaostrzeń i nawrotów choroby przy wykorzystaniu mepolizumabu), że całość opieki nad pacjentami odbywa się w warunkach ambulatoryjnych.

5 Dyskusja

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia refundacją preparatu Nucala®.

W analizie założono finansowanie Nucala® w ramach programu lekowego. Zgodnie z ustawą refundacyjną, leki stosowane w ramach programów lekowych kwalifikują się do leków wydawanych bezpłatnie [Ustawa refundacyjna 2011]. Wnioskowane jest objęcie preparatu Nucala® (mepolizumab) refundacją w zakresie populacji pacjentów w wieku ≥ 6 lat z nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie eozynofilową ziarniniakowością z zapaleniem naczyń. Analizowana technologia jest kwalifikowana do istniejącej grupy limitowej (1167.0, Mepolizumab). Porównano koszty i efekty leczenia Nucala® + SoC oraz SoC. Dobór komparatorów wynikał z rozważań przedstawionych w dokumencie Analizy problemu decyzyjnego. Ze względu na charakter choroby rzadkiej oraz brak możliwości oszacowania wartości QALY i LYG (przypisanie wartości użyteczności stanom zdrowia i modelowanie efektywności kosztowej dla tak heterogennej choroby jest niewiarygodne), w ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę konsekwencji kosztów. Analizę, zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2023] wykonano z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tj. NFZ i świadczeniobiorcy (pacjenta). W analizie podstawowej przyjęto roczny horyzont obserwacji. Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu zaimplementowanego w programie MS Excel. W modelu wprowadzono dane kosztowe oraz dane dotyczące zwiększenia ilości dni bez nawrotu eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń oraz rocznego wskaźnika nawrotów. Niepewność parametrów testowano wykorzystując jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości. Model analizy wykorzystuje dane z badania klinicznego (Wechsler 2017) w połączeniu z danymi z recenzowanych publikacji i innych publicznie dostępnych danych. Koszty leków i leczenia nawrotów EGPA szacowano w oparciu o dane z aktualnego Obwieszczenia MZ, danych DGL (styczeń-czerwiec 2024), NFZ oraz publikacji. Koszty preparatu Nucala® wyznaczono w oparciu o dane w aktualnym Obwieszczeniu MZ. [REDACTED].

Analiza podstawowa wykazała, że z perspektywy NFZ [REDACTED], a leczenie SoC to koszt 906,05 PLN.

Analiza podstawowa wykazała, że z perspektywy wspólnej [REDACTED], a leczenie SoC to koszt 1 169,41 PLN.

Z obu perspektyw, w ramieniu Nucala® + SoC, roczny wskaźnik nawrotów wynosi [REDACTED]. Roczny wskaźnik nawrotów pochodzi z badania Wechsler 2017, zaś liczba dni bez nawrotów została oszacowana na podstawie wykresu przedstawiającego odsetek pacjentów z nawrotem z badania Wechsler 2017.

Z perspektywy NFZ [REDACTED] Z perspektywy wspólnej [REDACTED].

Z perspektywy NFZ [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED].

Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że leczenie mepolizumabem + SoC wiąże się ze zmianą rocznego wskaźnika nawrotów (od [REDACTED] - scenariusz A2) oraz zmianą czasu bez nawrotu (od [REDACTED] - scenariusz B2). ICER rocznego wskaźnika nawrotów jest najniższy w scenariuszu A1, a najwyższy w scenariuszu A2, a koszt uniknięcia jednego dnia nawrotu jest najniższy w scenariuszu B2, a najwyższy w scenariuszu B1.

6 Wnioski końcowe

Analiza wykazała, że leczenie mepolizumabem + SoC w populacji w wieku ≥ 6 lat z nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie eozynofilową ziarniniakowością z zapaleniem naczyń wiąże się z istotną korzyścią kliniczną dla akceptowalnych kosztów terapii.

Aneks 1. Przegląd użyteczności

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] wykonano przegląd piśmiennictwa (baza Medline [poprzez PubMed]) poszukując w pierwszym kroku badań pierwotnych oraz badań wtórnych, dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, uzyskanych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D.

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja pacjentów z eozynofilową ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń z krajów europejskich (poszukiwano wartości użyteczności oszacowanych w populacji jak najbardziej zbliżonej do populacji polskiej);
- badania, w których raportowano wartość użyteczności, związaną z eozynofilową ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń;
- wartości użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe, odrzucano abstrakty.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 20.

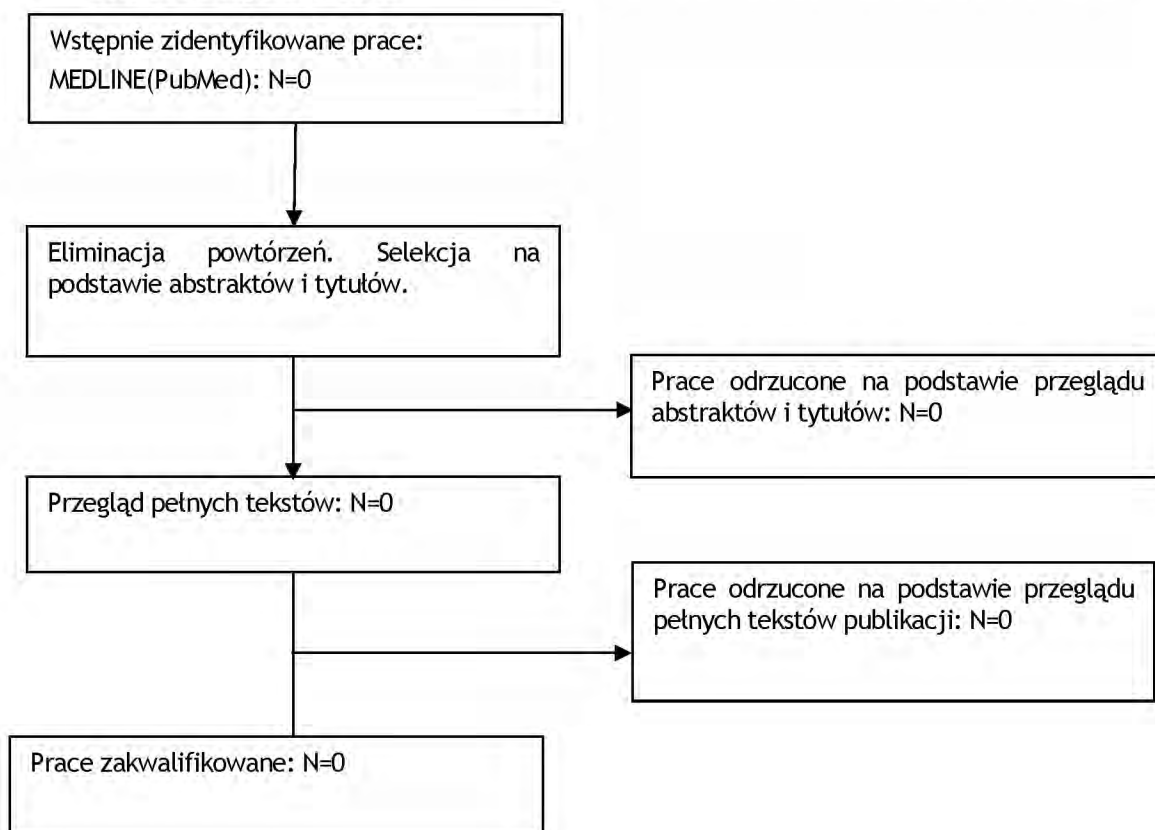
Tab. 20. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 17.09.2024.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Churg-Strauss Syndrome [MeSH Terms]	2 611
#2	Churg Strauss Syndrome [Text Word]	3 339
#3	Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis [Text Word]	1 507
#4	EGPA Associated Vasculiti* [Text Word]	375
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	4 031
#6	Euroqol [Text Word]	9 149
#7	EQ-5D [Text Word]	14 152
#8	#6 OR #7	18 191
#9	#5 AND #8	0

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████). W toku przeszukiwań baz danych nie odnaleziono żadnych prac spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 5.

Rys. 5. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności.



Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych

Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania mepolizumabu z kosztami i efektami stosowania standardowej opieki medycznej. Przeglądem objęto bazy Medline (poprzez PubMed) oraz The Cochrane Library.

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- analizy ekonomiczne, w których porównano koszty i efekty zdrowotne, lub same koszty stosowania mepolizumabu z kosztami i efektami uwzględnionej technologii opcjonalnej, tj. standardowej opieki medycznej;
- populacja wskazana we wniosku oraz w przypadku braku analiz zidentyfikowanych dla populacji wskazanej we wniosku, pod uwagę brano analizy w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (wyszukiwania nie ograniczono pod względem wskazania);
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe.

Ekstrahowano dane dotyczące:

- wskazania;
- uwzględnionych stanów zdrowia;
- źródeł danych klinicznych;
- interwencji i komparatora;
- horyzontu czasowego;
- długości cyklu;
- źródeł wartości użyteczności;
- uzyskanych wyników.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 21. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 17.09.2024.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	mepolizumab [Supplementary Concept]	727
#2	mepolizumab [Text Word]	1 662
#3	Nucala [Text Word]	37
#4	SB240563 [Text Word]	7
#5	SB-240563 [Text Word]	10
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	1 665

#7	Economics [MeSH]	679 340
#8	Economic* [Text Word]	838 159
#9	cost [Text Word]	713 357
#10	#7 OR #8 OR #9	1 545 554
#11	#6 AND #10	96

Tab. 22. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane, 17.09.2024.

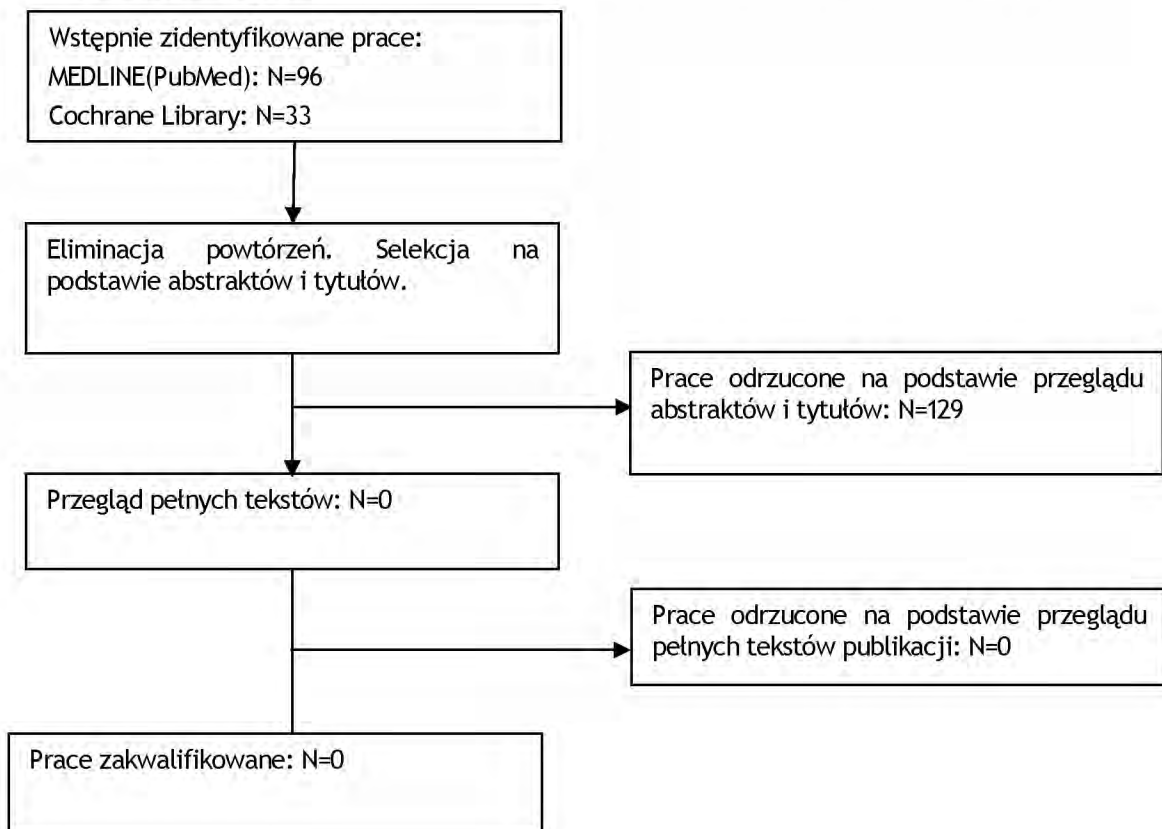
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	mepolizumab	488
#2	Nucala	26
#3	SB240563	13
#4	SB-240563	30
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	492
#6	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	20 212
#7	Economic*	43 831
#8	Cost*	109 585
#9	#6 OR #7 OR #8	127 689
#10	#5 AND #9	33

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywano niezależnie od siebie dwóch badaczy (██████████). W toku przeszukiwań baz danych 129 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie odnaleziono żadnych prac spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 6.

Rys. 6. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.



Aneks 3. Zestawienie parametrów

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych																																													
Konfiguracja modelu																																															
Perspektywa analizy	Perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna	Rozporządzenie MZ 2013, rozdział 1.4.																																													
Dyskontowanie kosztów i efektów	Brak dyskontowania ze względu na krótki horyzont, tj. horyzont poniżej 1 roku	Wytyczne AOTMiT 2016, rozdział 1.6.																																													
Horyzont czasowy analizy	Rok	Wybór horyzontu obserwacji jest arbitralny i nie ma wpływu na wyniki analizy ze względu na charakter interwencji i komparatora, rozdział 1.6.																																													
Populacja	Analiza dotyczyła jednego reprezentatywnego pacjenta w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń.	Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, rozdział 1.2																																													
Komparator	Standard opieki (SoC)	Komparator zgodny z zapisami wnioskowanego produktu, rozdział 1.3																																													
Dane demograficzne																																															
Wiek pacjentów	Pacjenci w wieku ≥ 6 lat z nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie eozynofilową ziarniniakowością z zapaleniem naczyń.	Wiek zgodny z zarejestrowanym wskazaniem oraz projektem programu lekowego, rozdział 1.2																																													
Średnia waga pacjenta	72,5 kg	www.dietetykazdrowotna.pl, rozdział 2.4.2																																													
Średnia waga pacjenta pediatrycznego	38,18 kg	GUS, rozdział 2.4.2																																													
Średni wzrost pacjenta pediatrycznego	141,33 cm	Badanie OLA i OLAF, rozdział 2.4.2																																													
Powierzchnia ciała pacjenta pediatrycznego	1,22 m ²	Wzór Haycocka, rozdział 2.4.2																																													
Zużycie zasobów i koszty																																															
Koszt preparatu Nucala® (cena za mg)		Koszty wyznaczone na podstawie danych raportowanych w aktualnym Obwieszczeniu MZ, refundacja w ramach istniejącej grupy limitowej, rozdział 2.4.1																																													
Suma kosztów preparatów SoC (ceny za mg)	<table border="0"> <tr> <td>Perspektywa NFZ</td> <td>0,1794 PLN</td> </tr> <tr> <td>Perspektywa wspólna</td> <td>0,2657 PLN</td> </tr> </table>	Perspektywa NFZ	0,1794 PLN	Perspektywa wspólna	0,2657 PLN	Koszty wyznaczone na podstawie danych raportowanych w aktualnym Obwieszczeniu MZ oraz zważone danymi sprzedażowymi NFZ (sprawozdanie za styczeń - czerwiec 2024), rozdział 2.4.2																																									
Perspektywa NFZ	0,1794 PLN																																														
Perspektywa wspólna	0,2657 PLN																																														
Mediana dziennej dawki prednizonu [mg]	<table border="0"> <tr> <td>Tydzień</td> <td>Mepolizumab SoC</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>+ SoC</td> <td></td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>12,24</td> <td>11,33</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>12,18</td> <td>12,73</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>10,36</td> <td>12,73</td> </tr> <tr> <td>12</td> <td>9,33</td> <td>12,73</td> </tr> <tr> <td>16</td> <td>7,94</td> <td>10,30</td> </tr> <tr> <td>20</td> <td>6,61</td> <td>10,30</td> </tr> <tr> <td>24</td> <td>5,88</td> <td>9,88</td> </tr> <tr> <td>28</td> <td>6,06</td> <td>10,36</td> </tr> <tr> <td>32</td> <td>5,52</td> <td>10,36</td> </tr> <tr> <td>36</td> <td>5,52</td> <td>10,55</td> </tr> <tr> <td>40</td> <td>5,52</td> <td>12,30</td> </tr> <tr> <td>44</td> <td>5,45</td> <td>11,70</td> </tr> <tr> <td>48</td> <td>5,03</td> <td>10,30</td> </tr> </table>	Tydzień	Mepolizumab SoC			+ SoC		0	12,24	11,33	4	12,18	12,73	8	10,36	12,73	12	9,33	12,73	16	7,94	10,30	20	6,61	10,30	24	5,88	9,88	28	6,06	10,36	32	5,52	10,36	36	5,52	10,55	40	5,52	12,30	44	5,45	11,70	48	5,03	10,30	Wechsler 2017, rozdział 2.4.2
Tydzień	Mepolizumab SoC																																														
	+ SoC																																														
0	12,24	11,33																																													
4	12,18	12,73																																													
8	10,36	12,73																																													
12	9,33	12,73																																													
16	7,94	10,30																																													
20	6,61	10,30																																													
24	5,88	9,88																																													
28	6,06	10,36																																													
32	5,52	10,36																																													
36	5,52	10,55																																													
40	5,52	12,30																																													
44	5,45	11,70																																													
48	5,03	10,30																																													
Dzienna dawka podstawowa [mg]	<table border="0"> <tr> <td>Pacjenci dorośli:</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Azatiopryna</td> <td>145</td> </tr> </table>	Pacjenci dorośli:		Azatiopryna	145	EULAR 2022, Vultaggio 2020, ChPL, rozdział 2.4.2																																									
Pacjenci dorośli:																																															
Azatiopryna	145																																														

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych
	Metotreksat 2,8571 Mykofenolan mofetylu 2500 Cyklosporyna 181,2 Chlorochina, hydroksychlorochina 250 Brak leczenia - Mepolizumab 10,7143 Pacjenci pediatryczni: Azatiopryna 76,3556 Metotreksat 1,7857 Mykofenolan mofetylu 734,8221 Cyklosporyna 181,2 Chlorochina, hydroksychlorochina 250 Brak leczenia - Mepolizumab 3,5714	
Odsetek pacjentów stosujących technologie	Prednizon 91,95% Azatiopryna 44,83% Metotreksat 27,59% Mykofenolan mofetylu 10,34% Cyklosporyna 2,30% Chlorochina, hydroksychlorochina 4,60% Brak leczenia 2,30% Mepolizumab 100,00% (ramię mepolizumab + SoC) 0,00% (ramię SoC)	Rejestr POLVAS - Biedroni 2020, rozdział 2.4.2
Odsetek pacjentów z nawrotami	Nawrót Mepolizumab SoC +SoC Naczyniowy 11,69% 13,64% Astma 20,13% 23,86% Zatokowo-nosowy 5,84% 4,55% Naczyniowy/Astma 12,99% 10,23% Naczyniowy/Zatokowo-nosowy 9,74% 6,82% Astma/Zatokowo-nosowy 20,13% 20,45% Naczyniowy/Astma/Zatokowo-nosowy 19,48% 20,45%	Wechsler 2017. rozdział 2.4.3
Wizyta u specjalisty	Koszt wizyty u specjalisty 44 PLN Świadczenia w zakresie leczenia chorób naczyń 1,585 Świadczenia w zakresie gruźlicy i chorób płuc 1,59 Świadczenia w zakresie otolaryngologii 1,58 Świadczenia w zakresie reumatologii dla dzieci 1,59 Świadczenia w zakresie gruźlicy i chorób płuc dla dzieci 1,62 Świadczenia w zakresie otolaryngologii dziecięcej 1,58	Zarządzenia Prezesa NFZ nr 103/2023/DSOZ, https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search , rozdział 2.4.3
Koszty leczenia nawrotów	Ramię mepolizumabu: Pacjenci dorośli: 69,7 PLN Pacjenci pediatryczni: 70,41 PLN Ramię SoC: Pacjenci dorośli: 69,8 PLN Pacjenci pediatryczni: 70,46 PLN	Koszt leczenia nawrotu to koszt wizyty u odpowiedniego specjalisty [koszt wizyty W11 - 103/2023/DSOZ, wycena punktowa świadczeń - NFZ] przemnożony przez odsetek pacjentów, którzy mieli nawrót [Wechsler 2017], rozdział 2.4.3
Program lekowy	Koszt kwalifikacji do programu lekowego 577,98 PLN Koszt monitorowania leczenia 1 795,89 PLN	Zarządzenia Prezesa NFZ nr 7/2024/DG, https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search , rozdział 2.4.4

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych
----------	--------------------------------	---------------

MZ – Minister Zdrowia; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia.

Aneks 4. Omówienie załączonych plików MS Excel

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu zaimplementowanego w programie MS Excel. Analizowany model umożliwia przeprowadzenie analizy konsekwencji kosztów. W modelu możliwe jest porównanie mepolizumabu + SoC względem standardowej opieki (SoC).

Model zawiera arkusze podzielone na 4 główne grupy:

arkusze wprowadzające (oznaczone kolorem białym):

- „Start” – arkusz startowy;
- „Wprowadzenie” – arkusz zawierający skrócony opis modelu, informacje na temat kodowania kolorów komórek, tj. informacje dotyczące tego, które komórki są modyfikowalne oraz informacje odnośnie do sposobu nawigacji po całym modelu;

arkusze zawierające dane wejściowe (oznaczone kolorem szarym):

- „Populacja w Polsce” – arkusz, w którym znajdują się dane odnośnie do populacji w Polsce;
- „Dane kosztowe” – oszacowanie kosztów związanych z kosztem analizowanych substancji czynnych;

arkusze EGPA (oznaczone kolorem pomarańczowym):

- „Nawrót” – arkusz z arkusz z obliczeniami dla nawrotu choroby;
- „Zużycie prednizonu - EGPA” – arkusz z szacunkami dziennej dawki prednizonu;
- „Leki-EGPA”, „Leki-EGPA dzieci” – arkusz z szacunkami oraz kosztami leczenia;
- „Leczenie nawrotów”, „Leczenie nawrotów dzieci” – arkusz z szacunkami oraz kosztami leczenia nawrotu choroby;
- „Koszt_efekt - EGPA” – arkusz z wynikami analizy podstawowej dla analizy konsekwencji kosztów;
- „Analiza wrażliwości_EGPA” – arkusz z wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości dla analizy konsekwencji kosztów;
- „Program lekowy” - arkusz z szacunkami oraz kosztami związanymi z Programem lekowym;

arkusze pomocnicze (oznaczone kolorem granatowym):

- „czerwiec2024” – podsumowanie danych odnośnie do liczby sprzedanych opakowań preparatów refundowanych w ramach katalogu aptecznego styczeń-czerwiec 2024;

- „Mechanizm” – arkusz z danymi źródłowymi do list rozwijanych oraz tabelą danych do analizy wrażliwości.

W modelu uwzględniono również źródła danych wykorzystywanych w celu oszacowania parametrów wejściowych modelu. Opisano je w bezpośrednim pobliżu danych, których dotyczą.

W modelu uwzględniono scenariuszową analizę wrażliwości (uruchamianą w arkuszach „Analiza wrażliwości_EGPA”). Obliczenia modelu są wykonywane głównie przy użyciu procedur opracowanych w języku Visual Basic for Applications (VBA), z adnotacjami w kodzie ułatwiającymi przeglądanie. Przycisk uruchamiający scenariuszową analizę wrażliwości umieszczono w arkuszach „Analiza wrażliwości_EGPA”. Czas trwania takiej analizy to około minuty.

Spis rysunków

Rys. 1. Odsetek pacjentów z nawrotem	12
Rys. 2. Mediana dziennej dawki prednizonu	15
Rys. 3. Odsetek pacjentów z nawrotem	24
Rys. 4. Odsetek pacjentów bez nawrotu	25
Rys. 5. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności.	37
Rys. 6. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.	40

Spis tabel

Tab. 1. Ceny Nucala®.	9
.....	9
Tab. 3. Roczny wskaźnik nawrotów w ramionach mepolizumab + SoC oraz SoC.....	11
Tab. 4. Odsetek pacjentów z nawrotem, odsetek pacjentów bez nawrotu oraz średni czas bez nawrotu w ramionach mepolizumab + SoC oraz SoC.....	13
Tab. 5. Koszt preparatu Nucala.	14
Tab. 6. Mediana dziennej dawki prednizonu.....	15
Tab. 7. Odsetek pacjentów oraz dzienna dawka podstawowa dla dorosłych.	16
Tab. 8. Odsetek pacjentów oraz dzienna dawka podstawowa dla pacjentów pediatrycznych.	17
Tab. 9. Koszt preparatów SoC.....	18
Tab. 10. Struktura rozłożenia rodzajów nawrotu EGPA.	18
Tab. 11. Mediany współczynników korekcji dla poszczególnych świadczeń - EGPA.	19
Tab. 12. Koszt leczenia nawrotu - dorośli.	19
Tab. 13. Koszt leczenia nawrotu - pacjenci pediatryczni.	20
Tab. 14. Koszty leczenia w Programie Lekowym.....	20
Tab. 15. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości - EGPA.....	21
Tab. 16. Walidacja zewnętrzna - badania efektywności praktycznej.	22
Tab. 17. Odsetek pacjentów z nawrotem oraz odsetek pacjentów bez pogorszenia.....	25
Tab. 18. Wyniki analizy podstawowej - (rok terapii).....	27
Tab. 19. Wyniki analizy scenariuszowej - EGPA.	29
Tab. 20. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 17.09.2024.	36
Tab. 21. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 17.09.2024.....	38
Tab. 22. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane, 17.09.2024.....	39

Bibliografia

- AEK Nucala** Analiza efektywności klinicznej Nucala.
- AOTM 2009** Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2.1, 2009
- APD Nucala** Analiza problemu decyzyjnego Nucala
- Badanie OLA i OLAF** Zbigniew Kułaga, Agnieszka Różdżyńska-Świątkowska, Aneta Grajda, Beata Gurzkowska, Małgorzata Wojtyło, Magdalena Gózdź, Anna Świąder-Leśniak, Mieczysław Litwin Siatki centylowe dla oceny wzrastania i stanu odżywienia polskich dzieci i młodzieży od urodzenia do 18 roku życia
- Bettiol 2021** Bettiol A, Urban ML, Dagna L, Cottin V, Franceschini F, Del Giacco S, Schiavon F, Neumann T, Lopalco G, Novikov P, Baldini C, Lombardi C, Berti A, Alberici F, Folci M, Negrini S, Sinico RA, Quartuccio L, Lunardi C, Parronchi P, Moosig F, Espígol-Frigolé G, Schroeder J, Kernder AL, Monti S, Silvagni E, Crimi C, Cinetto F, Fraticelli P, Roccatello D, Vacca A, Mohammad AJ, Hellmich B, Samson M, Bargagli E, Cohen Tervaert JW, Ribi C, Fiori D, Bello F, Fagni F, Moroni L, Ramirez GA, Nasser M, Marvisi C, Toniati P, Firinu D, Padoan R, Egan A, Seeliger B, Iannone F, Salvarani C, Jayne D, Prisco D, Vaglio A, Emmi G; European EGPA Study Group. Mepolizumab for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: A European Multicenter Observational Study. *Arthritis Rheumatol.* 2022 Feb;74(2):295-306. doi: 10.1002/art.41943. Epub 2021 Dec 30. PMID: 34347947; PMCID: PMC9305132.
- Biedroń 2020** Biedroń G, Włodarczyk A, Wawrzycka-Adamczyk K et al. Treatment and its side effects in ANCA-associated vasculitides - Study based on POLVAS registry data, *Advances in Medical Sciences*, Volume 65, Issue 1, 2020, Pages 156-162, ISSN 1896-1126.
- Canzian 2021** Canzian, A., Venhoff, N., Urban, M.L., Sartorelli, S., Ruppert, A.-M., Groh, M., Girszyn, N., Taillé, C., Maurier, F., Cottin, V., de Moreuil, C., Germain, V., Samson, M., Jachiet, M., Denis, L., Rieu, V., Smets, P., Pugnet, G., Deroux, A., Durel, C.-A., Aouba, A., Cathébras, P., Deligny, C., Faguer, S., Gil, H., Godeau, B., Lifermann, F., Phin-Huynh, S., Ruivard, M., Bonniaud, P., Puéchal, X., Kahn, J.-E., Thiel, J., Dagna, L., Guillevin, L., Vaglio, A., Emmi, G., Terrier, B. and (2021), Use of Biologics to Treat Relapsing and/or Refractory Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: Data From a European Collaborative Study. *Arthritis Rheumatol*, 73: 498-503
- Charakterystyki Produktu Leczniczego Arechin** <https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Archin%20Charakterystyka%20Produktu%20Leczniczego.pdf>
dostęp: 2024.09.17
- Charakterystyki Produktu Leczniczego Mycophenolate mofetil ALKEM** http://chpl.com.pl/data_files/2010-11-17_9_11_10__nycophenolate_mofetil_alkem_spc_pl_500_mg_clean.pdf
dostęp: 2024.09.17
- Charakterystyki Produktu Leczniczego Nucala** https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_pl.pdf
dostęp: 204.09.17
- Dane DGL** <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8447.html>
- EULAR 2022** EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update

GUS	https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/waga-osob-w-wieku-0-14-lat,24,1.html dostęp: 2024.09.17
Masumoto 2023	Masumoto, N., Oshikata, C., Nakadegawa, R. et al. Long-term mepolizumab treatment reduces relapse rates in super-responders with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. <i>Allergy Asthma Clin Immunol</i> 19, 40 (2023)
NFZ świadczenia	https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search dostęp: 2024.09.17
Obwieszczenie 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.
Ramirez 2022	Giuseppe A. Ramirez, Adriana Cariddi, Silvia Noviello, Corrado Campochiaro, Valentina Canti, Luca Moroni, Mona-Rita Yacoub, Elena M. Baldissera, Enrica P. Bozzolo, Lorenzo Dagna; Real-life efficacy and safety of mepolizumab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; <i>Clinical Immunology Communications</i> , Volume 2, 2022, Pages 23-29, ISSN 2772-6134,
Rozporządzenie MZ 2023	Rozporządzenie z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Tsurikisawa 2021	Naomi Tsurikisawa, Chiyako Oshikata, Maiko Watanabe, Nobuhiko Fukuda, Takanori Yamaguchi, Hikari Kiyohara, Takeshi Kaneko; Clinical Features of Patients with Active Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis Successfully Treated with Mepolizumab. <i>Int Arch Allergy Immunol</i> 2 August 2021; 182 (8): 744-756
Uchwała RD 2021	UCHWAŁA NR 110 RADY MINISTRÓW z dnia 24 sierpnia 2021 r. w sprawie przyjęcia dokumentu Plan dla Chorób Rzadkich
Ueno 2021	Ueno M, Miyagawa I, Nakano K, Iwata S, Hanami K, Fukuyo S, Kubo S, Miyazaki Y, Kawabe A, Yoshinari H, Nakayamada S, Tanaka Y. Effectiveness and safety of mepolizumab in combination with corticosteroids in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. <i>Arthritis Res Ther</i> . 2021 Mar 16;23(1):86. doi: 10.1186/s13075-021-02462-6. PMID: 33726827; PMCID: PMC7962235.
Ueno 2022B	Ueno M, Miyagawa I, Aritomi T, Kimura K, Iwata S, Hanami K, Fukuyo S, Kubo S, Miyazaki Y, Nakayamada S, Tanaka Y. Safety and effectiveness of mepolizumab therapy in remission induction therapy for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a retrospective study. <i>Arthritis Res Ther</i> . 2022 Jun 29;24(1):159. doi: 10.1186/s13075-022-02845-3. PMID: 35768825; PMCID: PMC9241238.
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (t.j. Dz. U. z 2023 r. poz. 826, 1733, 1938 i 2105.)
Vultaggio 2020	Vultaggio A, Nencini F, Bormioli S, Vivarelli E, Dies L, Rossi O, Parronchi P, Maggi E, Matucci A. Low-Dose Mepolizumab Effectiveness in Patients Suffering From Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis. <i>Allergy Asthma Immunol Res</i> . 2020 Sep;12(5):885-893. doi: 10.4168/aaair.2020.12.5.885. PMID: 32638567; PMCID: PMC7346991.
Wechsler 2017	Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, Khoury P, Klion A, Langford CA, Merkel PA, Moosig F, Specks U, Cid MC, Luqmani R, Brown J, Mallett S, Philipson R, Yancey SW, Steinfeld J, Weller PF, Gleich GJ; EGPA Mepolizumab Study Team. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with

Polyangiitis. N Engl J Med. 2017 May 18;376(20):1921-1932. doi: 10.1056/NEJMoa1702079. PMID: 28514601; PMCID: PMC5548295.

**www.dietetykaz
drowotna.pl**

<https://dietetykazdrowotna.pl/ile-wazy-przecietny-polak/>
dostęp: 2024.09.17

**Zarządzenia
Prezesa NFZ nr
103/2023/DSOZ**

ZARZĄDZENIE NR 103/2023/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU
ZDROWIA z dnia 4 lipca 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia
warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki
zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna