

# Mepolizumab (Nucala<sup>®</sup>) w leczeniu eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń

Analiza wpływu na budżet

Warszawa, październik 2023 (aktualizacja wrzesień 2024)

**Autorzy**

[REDACTED]

**Konsultacje**

[REDACTED]

[REDACTED]

**Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel/fax +48 22 468 05 34

[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)

<http://www.healthquest.pl>

**Zamawiający**

GSK Services sp. z o.o.

60-322, Poznań

ul. Grunwaldzka 189

**Informacje dodatkowe**

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

# Spis treści

Spis treści .....	2
Wykaz skrótów i akronimów .....	4
Streszczenie .....	5
<b>1 Cel analizy .....</b>	<b>7</b>
<b>2 Metodyka .....</b>	<b>8</b>
2.1 Populacja .....	9
2.1.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana .....	9
2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku .....	10
2.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana ...	14
2.1.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją .....	14
2.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji .....	15
2.2 Opis modelu .....	15
2.3 Perspektywa analizy .....	18
2.4 Horyzont czasowy analizy .....	18
2.5 Analizowane koszty .....	19
2.5.1 Koszt wnioskowanego leku .....	19
2.5.2 SoC .....	21
2.5.3 Leczenie nawrotów EGPA .....	24
2.5.4 Program lekowy .....	26
2.6 Scenariusze analizy .....	27
2.6.1 Scenariusz istniejący .....	27
2.6.2 Scenariusze nowe .....	28
<b>3 Wyniki .....</b>	<b>29</b>
3.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ .....	29
3.2 Wariant najbardziej prawdopodobny .....	29
3.3 Wariant minimalny .....	31
3.4 Wariant maksymalny .....	32
<b>4 Ograniczenia i dyskusja .....</b>	<b>35</b>
<b>5 Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń .....</b>	<b>37</b>
<b>6 Wnioski .....</b>	<b>38</b>
<b>7 Analiza racjonalizacyjna .....</b>	<b>39</b>
7.1 Założenia analizy .....	39

7.2	Przedmiot analizy .....	42
7.3	Metodyka .....	42
7.4	Wyniki analizy .....	43
	<b>Spis rysunków.....</b>	<b>45</b>
	<b>Spis tabel .....</b>	<b>46</b>
	<b>Bibliografia .....</b>	<b>48</b>

## Wykaz skrótów i akronimów

<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BIA</b>	analiza wpływu na budżet
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CRSwNP</b>	Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa (ang. <i>chronic rhinosinusitis with nasal polyps</i> )
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami
<b>EGPA</b>	Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. <i>eosinophilic granulomatosis with polyangiitis</i> )
<b>GKS</b>	glikokortykosteroidy
<b>GPA</b>	Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. <i>granulomatosis with polyangiitis</i> )
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>MZ</b>	Minister Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>PLN</b>	Polski Złoty
<b>RSS</b>	mechanizm dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i> )
<b>SoC</b>	standardowe postępowanie terapeutycznego (ang. <i>standard of care</i> )



refundacyjna dla wnioskowanej technologii wiązać się będzie [REDAKTOWANO]  
[REDAKTOWANO] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy.

## **Wnioski**

Analiza wykazała, [REDAKTOWANO], pozytywna decyzja refundacji w ramach grupy limitowej 1167.0 dla preparatu Nucala® będzie wiązać się [REDAKTOWANO]  
[REDAKTOWANO] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy.

Oszacowany wzrost wydatków należy rozpatrywać w kontekście, że:

- obecnie nie ma dostępnej, zarejestrowanej terapii dla EGPA;
- rozpatrywane jest leczenie choroby rzadkiej, które to leczenie jest bardziej kosztowo-  
chłonne niż w przypadku chorób występujących częściej.

# 1 Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego w przypadku wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Nucala® (mepolizumab) stosowanego w leczeniu pacjentów w wieku  $\geq 6$  lat z nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie eozynofilową ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń.



## 2 Metodyka

W niniejszym rozdziale przedstawiono zestawienie tabelaryczne wartości i wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań dotyczących:

- rocznej liczebności populacji;
- rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (zwana dalej ustawą refundacyjną), lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy refundacyjnej;
- aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;
- dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, w tym minimalnych i maksymalnych wariantów dla tego oszacowania;
- ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy refundacyjnej
- ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy refundacyjnej.

W analizie zdefiniowano scenariusz istniejący: najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny oraz scenariusze nowe: najbardziej prawdopodobny oraz minimalny i maksymalny (patrz Rozdział 2.6.1 oraz 2.6.2).

## 2.1 Populacja

### 2.1.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, produkt leczniczy Nucala® zarejestrowany jest:

- Ciężka astma eozynofilowa

Produkt leczniczy Nucala® wskazany jest w leczeniu uzupełniającym u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat i starszych z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową

- Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa (ang. *chronic rhinosinusitis with nasal polyps*, CRSwNP)

Produkt leczniczy Nucala®, wraz z kortykosteroidami donosowymi, wskazany jest jako terapia uzupełniająca w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim CRSwNP, u których leczenie kortykosteroidami ogólnoustrojowymi i (lub) zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby.

- Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. *eosinophilic granulomatosis with polyangiitis*, EGPA)

Produkt leczniczy Nucala® wskazany jest w leczeniu uzupełniającym u pacjentów w wieku 6 lat i starszych z nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie eozynofilową ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (EGPA).

- Zespół hipereozynofilowy (ang. *hypereosinophilic syndrome*, HES)

Produkt leczniczy Nucala® wskazany jest w leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów z niewystarczająco kontrolowanym zespołem hipereozynofilowym bez możliwej do zidentyfikowania wtórnej przyczyny niehematologicznej.

**Tab. 1. Liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.**

Wskazanie	Liczebność populacji	Źródło
Ciężka astma eozynofilowa	[REDACTED]	AWA Benralizumab 2021, AWA Mepolizumab 2016, Uchwała Nr 8/2023/IV w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2022 r., program B.44

Wskazanie	Liczebność populacji	Źródło
Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa	██████████*	AWA Dupilumab 2023
Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń	██████████	Gus, Kanecki 2018, Wójcik 2019, Biedroń 2020, MIRRA (Wechsler 2017), Mukhtyar 2009
Zespół hipereozynofilowy	██████████	Gus, Requena 2021, Helbig 2012, Requena 2022
RAZEM	██████████	

\*liczba pacjentów dorosłych z rozpoznaniem J32 i/lub J33 stosujących kortykosterydy do stosowania ogólnoustrojowego oraz ze sprawozdanymi co najmniej dwoma zabiegami chirurgicznymi w obrębie zatok przynosowych w danym roku sprawozdawczym (przyjęto założenie, że konieczność drugiego i kolejnych zabiegów świadczy o braku zapewnienia odpowiedniej kontroli choroby przy zastosowaniu leczenia kortykosteroidami ogólnoustrojowymi i (lub) zabiegiem chirurgicznym).

## 2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Nucala® brzmi:

- Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. *eosinophilic granulomatosis with polyangiitis*, EGPA)

Produkt leczniczy Nucala® wskazany jest w leczeniu uzupełniającym u pacjentów w wieku 6 lat i starszych z nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie eozynofilową ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (EGPA).

Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku przeprowadzono w oparciu o:

- dane GUS,
- badanie MIRRA (Wechsler 2017),
- publikację Mukhtyar 2009,
- publikację Wójcik 2019,
- publikację Biedroń 2020,
- publikację Kanecki 2018.

Liczebność populacji pacjentów w wieku 6 lat i starszych z eozynofilową ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń oszacowano w oparciu o dane statystyczne populacji w Polsce w 2022 roku oraz wykorzystując dane na temat chorobowości oraz zapadalności z publikacji Wójcik 2019 i Kanecki 2018. Chorobowość w wariancie najbardziej prawdopodobnym oraz zapadalność w każdym wariancie, oszacowano na podstawie stosunku liczby chorych na GPA oraz EGPA z publikacji Wójcik 2019 oraz częstości występowania GPA z publikacji Kanecki 2018.

Chorobowość w wariacie minimalnym i maksymalnym oparto odpowiednio na stosunku zapadalności minimalnej i maksymalnej do zapadalności najbardziej prawdopodobnej oraz chorobowości w wariacie najbardziej prawdopodobnym (zakres zmienności (mnożnik): 0,53-1,48).

**Tab. 2. Częstość występowania chorobowości i zapadalności - EGPA.**

	Chorobowość		Zapadalność	
	GPA	EGPA	GPA	EGPA
Liczba pacjentów	417	102	417	102
Częstość występowania/mln (wariant podstawowy)	38,4	9,39	7,7	1,88
Częstość występowania/mln (wariant minimalny)		5,0		1,00
Częstość występowania/mln (wariant maksymalny)		13,91		2,79

GPA - ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. *granulomatosis with polyangiitis*) ; EGPA - eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. *eosinophilic granulomatosis with polyangiitis*)

**Tab. 3. Liczebność populacji EGPA w wieku ≥6 lat.**

Wariant	Liczebność populacji ≥6 lat	Choroba nawrotowa oraz oporna	
		Częstość występowania /1 000 000	Liczebność populacji
Min			
Najbardziej prawdopodobny			
Max			

Populacja docelowa obejmuje sumę dwóch subpopulacji tj. oporna postać EGPA oraz z nawracająco-ustępującym przebiegiem choroby.

Kolejnym etapem w wyznaczaniu populacji docelowej było oszacowanie liczebności populacji pacjentów, którzy są oporni na leczenie. W publikacji Biedroń 2020 raportowane były dane na temat odsetka pacjentów [redacted]. Odwrotność tej [redacted]. Daną tę nałożono na liczebność populacji z Tab. 3.

**Tab. 4. Liczebność populacji EGPA w wieku  $\geq 6$  lat z chorobą nawrotowo-ustępującą lub oporną.**

Wariant	[REDACTED]	Liczebność populacji	
		Choroba nawrotowa lub oporna	
Min	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Najbardziej prawdopodobny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Max	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ostatni etap oszacowania liczby pacjentów z oporną postacią EGPA to nałożenie [REDACTED]. W tym celu wykorzystano dane z publikacji Mukhtyar 2009 (publikacja ta nie dotyczy jedynie EGPA ale również innych chorób zapalnych naczyń, niemniej nie zidentyfikowano innego wiarygodnego źródła z rozkładem populacji wg BVAS). Daną tę nałożono na liczebność populacji z Tab. 4.

**Tab. 5. Liczebność populacji EGPA w wieku  $\geq 6$  lat z chorobą oporną.**

Wariant	[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]	
Min	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Najbardziej prawdopodobny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Max	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Następny krok to wyliczenie jaka liczba pacjentów ma nawracającą postać EGPA. W tym celu wykorzystano dane z publikacji Wójcik 2019, [REDACTED]. Daną tę nałożono na liczebność populacji z Tab. 4.

**Tab. 6. Liczebność populacji EGPA w wieku  $\geq 6$  lat z nawracająco-ustępującym przebiegiem choroby.**

Wariant	[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]	
Min	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Najbardziej prawdopodobny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Max	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ostatni etap oszacowania liczby pacjentów z nawracającą postacią EGPA to nałożenie odsetka [redacted] [redacted] W tym celu wykorzystano dane z badania MIIRRA. Do tych obliczeń użyto jedynie liczebności populacji z nawrotem choroby z Tab. 6.

**Tab. 7. Liczebność populacji EGPA w wieku  $\geq 6$  lat z nawracająco-ustępującym przebiegiem choroby, stosujących wysokie dawki GKS.**

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Liczebność populacji docelowe w pierwszym roku to suma liczebności populacji z nawracająco-ustępującym przebiegiem choroby (Tab. 5) i populacji z chorobą oporną na leczenie (Tab. 7).

Liczebność populacji docelowej w drugim roku wyznaczono na podstawie tych samych danych, które wykorzystano dla liczebności populacji w 1 roku, z tym że zamiast chorobowości wykorzystano dane dotyczące zapadalności EGPA. Dodatkowo, w przypadku pacjentów z nawrotowo-ustępującym przebiegiem choroby, mając na uwadze kryterium wystąpienia nawrotu, którego roczną częstość w populacji EGPA wynosi około [redacted] [Wójcik 2019], liczbę pacjentów oszacowaną na podstawie zapadalności powiększono o rozpowszechnienie postaci nawracającej choroby, pomniejszone o liczbę pacjentów, którzy zostali włączeni do leczenia w 1 roku.

**Tab. 8. Liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku.**

Wariant	Liczebność populacji	
	1. rok	2. rok
Min	[redacted]	[redacted]
Najbardziej prawdopodobny	[redacted]	[redacted]
Max	[redacted]	[redacted]

### 2.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana oszacowano na podstawie danych NFZ za IV kwartał 2023 rok. Zgodnie z informacjami przedstawionym w aktualnym obwieszczeniu MZ, mepolizumab jest refundowany w Polsce w ramach dwóch programów lekowych – B.44 oraz B.156. Według danych NFZ, W IV kwartale 2023 roku, mepolizumabem leczonych było 1 160 pacjentów w programie lekowym B.44. Mepolizumab jest refundowany w programie lekowym B.156 od października 2024 roku, tak więc brak jest danych sprzedażowych za ten program. Liczebność populacji leczonej w ramach wymienionego programu lekowego podsumowano w Tab. 9.

**Tab. 9. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.**

Wskazanie	Liczebność populacji	Źródło
B.44. LECZENIE CHORYCH Z CIĘŻKĄ POSTACIĄ ASTMY (ICD-10: J45, J82)	1 160	Sprawozdanie NFZ za IV kwartał 2023

### 2.1.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją przeprowadzono w oparciu o następujące założenia:

- [REDAKCE]

W związku z powyższym, liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją jest tożsama z liczebnością populacji docelowej wskazanej we wniosku (rozdział 2.1.2) w 1 roku horyzontu analizy. W 2-gim roku leczenia, ze względu na fakt, że zgodnie z kryteriami wykluczenie z Programu Lekowego część pacjentów będzie przerywała leczenie (opisano w rozdziale 2.2), liczebność populacji docelowej w której wnioskowana technologia będzie stosowana nie jest sumą populacji docelowej wskazanej w rozdziale 2.1.2 ale jest sumą populacji włączonej w 1 i 2 roku Programu Lekowego pomniejszona o populację, która zakończyła leczenie w 1 roku.

**Tab. 10. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją - EGPA.**

Wariant analizy	Liczebność populacji		Źródło
	1. rok	2. rok	
Minimalny	■	■	Model BIA
Najbardziej prawdopodobny	■	■	
Maksymalny	■	■	

## 2.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji

Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji przedstawione w rozdziałach 2.1.1-2.1.4 zestawiono w tabeli poniżej. Liczba pacjentów stosująca wnioskowaną technologię pokazuje, ile w sumie pacjentów rocznie zostało stopniowo włączonych do leczenia, uwzględniając tych, którzy zostali z niego wykluczeni.

**Tab. 11. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.**

Populacja	Liczebność populacji		Odnosnik do rozdziału
	1. rok	2. rok	
Wszyscy pacjenci, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	■		Rozdział 2.1.1
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku wariant minimalny	■	■	Rozdział 2.1.2
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku wariant najbardziej prawdopodobny	■	■	
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku wariant maksymalny	■	■	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	■		Rozdział 2.1.3
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym wariant minimalny	■	■	Rozdział 2.1.4
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym wariant najbardziej prawdopodobny	■	■	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym wariant maksymalny	■	■	

## 2.2 Opis modelu

Model analizy wpływu na budżet oparto na założeniach Programu lekowego, danych z publikacji oraz na założeniach i wynikach modelu analizy ekonomicznej (patrz załączona dokumentacja – analiza ekonomiczna [AE Nucala]). W modelu BIA uwzględniono 4-tygodniowy cykl analizy – właściwy horyzont modelu zamyka się w 26 cyklach, tj. 2 lata. W analizie

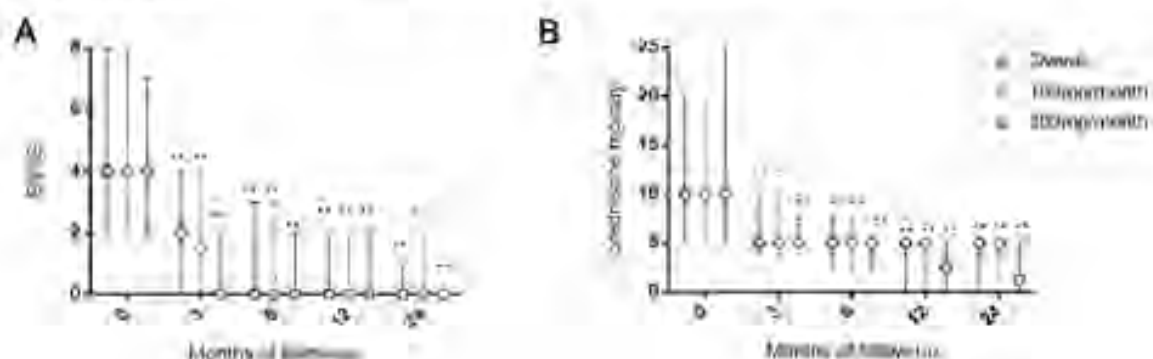


uwzględniono koszty leków tj. koszt mepolizumabu i leczenia standardowego oraz koszty leczenia nawrotów EGPA oraz koszt objęcia leczeniem w programie lekowym – patrz szczegółowe informacje w rozdziale 2.5.

Model dla populacji EGPA zakłada, że zgodnie z kryteriami programu lekowego pacjenci mogą przerywać leczenie (patrz Program lekowy). Pacjenci z wysoką aktywnością choroby zdefiniowaną jako wynik w skali BVAS  $\geq 3$  - po 6 miesiącach (+/- 1 miesiąc) leczenia powinni zostać wykluczeni z dalszego leczenia w ramach programu lekowego. Odsetek pacjentów, którzy przerwą leczenie oszacowano na podstawie badania rzeczywistej praktyki klinicznej - Bettiol 2022. W badaniu Bettiol 2022 raportowano liczbę osób z zaostrzeniami związanymi z astmą w 6., 12. i 24. miesiącu leczenia mepolizumabem 300 mg. Leczonych mepolizumabem w dawce 300 mg było 33 osoby, a 1 (3,0%), 11 (33,3%) oraz 17 (51,5%) miało zaostrzenia związane z astmą odpowiednio w 6., 12. i 24. miesiącu leczenia. Zaostrzenia astmy związane są z zajęciem oskrzeli. W formularzu skali BVAS zajęcie oskrzeli oznacza wzrost wyniku o co najmniej 4 punkty, a zatem można przyjąć, że daje to zawsze wartość BVAS  $\geq 3$ . Ponieważ w programie lekowym okresy, po których pacjenci zostają poddani ocenie skuteczności leczenia, wynoszą 6 miesięcy, dane dt. zaostrzeń posłużyły do oszacowania odsetka pacjentów z BVAS  $\geq 3$  po 6, 12, 18 i 24 miesiącach leczenia. Dane dla 18 miesiąca zostały przybliżone jako średnia wartość między 12 i 24 miesiącem.

Pacjenci mogą również zostać wykluczeni z programu lekowego, gdy nie osiągną spadku wartości BVAS o co najmniej 50% przy jednoczesnej redukcji dawki GKS o co najmniej 50% - po 6 miesiącach (+/- 1 miesiąc) leczenia oraz gdy nie utrzymają adekwatnej odpowiedzi w trakcie kolejnych ocen co 6 m-cy (+/- 1 miesiąc) w trakcie aktywnego leczenia w programie. W badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej - Bettiol 2022, wszyscy pacjenci leczeni mepolizumabem w dawce 300 mg nie spełnili powyższych warunków wykluczenia - patrz Rys. 1. Średnia wyjściowa wartość BVAS to 4, po 6 miesiącach spada do wartości równej 0 i utrzymuje się ona do końca trwania badania. Jednocześnie średnia wyjściowa dawka GKS to 10 mg, która po 6 miesiącach spada o 50% do 5 mg. Można przypuszczać, że kryterium nieosiągnięcia spadku wartości BVAS o co najmniej 50% przy jednoczesnej redukcji dawki GKS o co najmniej 50% to w przypadku większości pacjentów nie będzie miało zastosowania a z kolei kryterium nieutrzymania adekwatnej odpowiedzi, w praktyce jest tożsame z wystąpieniem nawrotu choroby, co jak opisano wyżej przybliżono jako odsetek pacjentów z zaostrzeniem astmy z badania Bettiol 2022.

**Rys. 1. Zmienność aktywności choroby na podstawie skali BVAS i dziennej dawki GKS.**



Kalkulator BIA składa się 4 głównych arkuszy:

- „Ustawienia” – arkusz umożliwiający włączenie analizy [redacted] oraz wybranie wariantu analizy;
- „Populacja” – arkusz z szacunkami populacji docelowej kwalifikującej się do leczenia mepolizumabem + leczeniem standardowym/leczeniem standardowym;
- „Dane kosztowe” – arkusz z danymi kosztowymi;
- „Wyniki” – arkusze z wynikami analizy;

Dodatkowo kalkulator zawiera arkusze pomocnicze i obliczeniowe w tym:

- „Przejęcie rynku” – dane odnośnie do udziału w rynku analizowanych leków tj. mepolizumabu + leczenia standardowego i samego leczenia standardowego;
- „Lista” – arkusz pomocniczy zawierający definicje list rozwijanych uwzględnionych w modelu;
- „Dane DGL” – arkusz zawierający dane sprzedażowe za okres styczeń-czerwiec 2024;
- „Nucala EGPA/SoC EGPA - nowy” – obliczenia dla scenariuszy nowych;
- „Nucala EGPA/SoC EGPA - obecny” – obliczenia dla scenariuszy istniejących;
- „Leki”, „Leki - dzieci” – arkusze zawierający stosowane technologie w HE5 oraz EGPA;
- „Leczenie nawrotów”, „Leczenie nawrotów - dzieci” – arkusz zawierający dane dotyczące leczenia nawrotów EGPA;
- „Nawrót” – arkusz zawierający dane o wystąpieniu nawrotów w EGPA;

- „Zużycie prednizonu” – arkusz zawierający odsetek pacjentów stosujących prednizon;
- „Program lekowy” - arkusz z szacunkami oraz kosztami związanymi z Programem lekowym;

Arkusze umożliwiające przeprowadzenie analizy racjonalizacyjnej:

- „DaneAR” – arkusz zawierający dane wejściowe, wykorzystane w celu przeprowadzenia analizy racjonalizacyjnej;
- „WynikiAR” – arkusz z wygenerowanymi wynikami analizy racjonalizacyjnej.

## 2.3 Perspektywa analizy

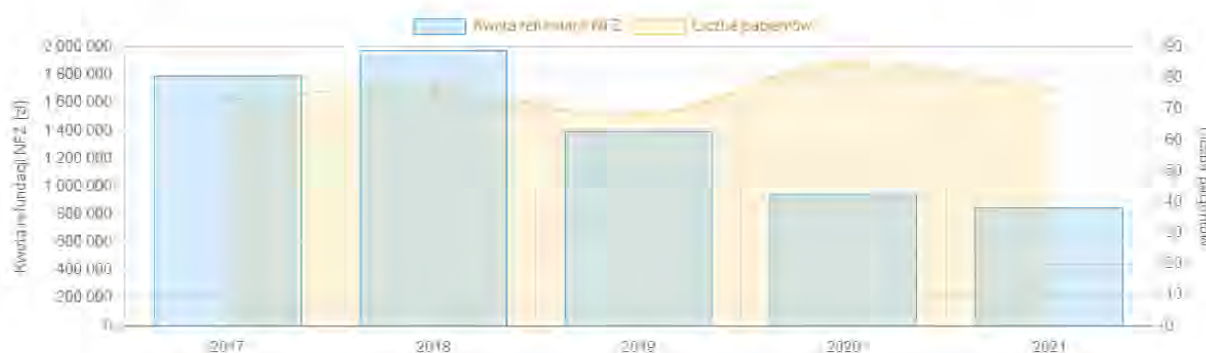
Zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2023] analizę należy przeprowadzić z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ).

Ze względu na zakładany sposób finansowania produktu leczniczego Nucala® (wnioskowane jest finansowanie w ramach istniejącej grupy limitowej w katalogu B w bezpłatnym programie lekowym) nie dochodzi do współpłacenia przez pacjenta, dlatego nie przeprowadzono dodatkowej analizy kosztów ponoszonych przez pacjenta.

## 2.4 Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto dwuletni horyzont obserwacji. Przyjęty horyzont analizy wynika z czasu obowiązywania decyzji refundacyjnej (2 lata). Dodatkowo, należy zwrócić uwagę, że dla przyjętych założeń (100% populacji jest objęta leczeniem w 1 roku programu lekowego), w praktyce, w 2 roku osiągana jest dość stała liczba pacjentów w leczeniu (patrz rozdział 2.1.4). Również doświadczenia z innym programem lekowym dla innej choroby zapalnej naczyń - GPA, programu B.75 wskazują, że docelowa liczba pacjentów osiągana jest w 1. lub 2. roku od rozpoczęcia programu lekowego. Mając na uwadze termin przygotowania analizy i czas konieczny na przeprowadzenie postępowania administracyjnego dotyczącego wniosku o refundację, horyzont czasowy obejmuje lata: 2025 – 2026.

Rys. 2. Wykres obrazujący wysokość refundacji rituksymabu w PL B.75 w poszczególnych latach (źródło - <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms>)



## 2.5 Analizowane koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- wnioskowanego leku
- SoC
- leczenia nawrotów EGPA
- program lekowy (koszt kwalifikacji do programu lekowego i koszt monitorowania leczenia).

### 2.5.1 Koszt wnioskowanego leku

#### 2.5.1.1 Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN [Ustawa refundacyjna].

Analizowana technologia jest kwalifikowana do istniejącej grupy limitowej (1167.0, Mepolizumab). W ramach tej grupy limitowej refundowany jest tylko mepolizumab, w związku z czym niniejsza analiza nie wymaga wskazania dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 ustawy, i wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy., a mepolizumab kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie zakresu dotychczasowych wskazań refundacyjnych mepolizumabu o leczenie pacjentów w wieku  $\geq 6$  lat z nawracająco-

ustępującą lub oporną na leczenie eozynofilową ziarniniakowością z zapaleniem naczyń (EGPA).

### 2.5.1.2 Opis schematu podziału ryzyka



### 2.5.1.3 Koszt Nucala®

Koszt preparatu Nucala® przyjęto w oparciu o informacje przedstawione w obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 roku. Produkt leczniczy Nucala® jest obecnie refundowany w leczeniu ciężkiej postaci astmy (ICD-10: J45, J82) [Program lekowy B.44] oraz chorych z zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10: J32, J33) [Program lekowy 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 rozszerzenie zakresu wskazań refundacyjnych preparatu Nucala® (mepolizumab) o populację pacjentów w wieku  $\geq 6$  lat z nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie eozynofilową ziarniniakowością z zapaleniem naczyń.

Analizowana technologia jest kwalifikowana do istniejącej grupy limitowej (1167.0, Mepolizumab). W ramach tej grupy limitowej refundowany jest tylko mepolizumab, w związku z czym niniejsza analiza nie wymaga wskazania dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 ustawy, i wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy refundacyjnej.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie zakresu wskazań refundacyjnych przy utrzymaniu dotychczasowego poziomu finansowania.

Tab. 12 [Redacted]

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

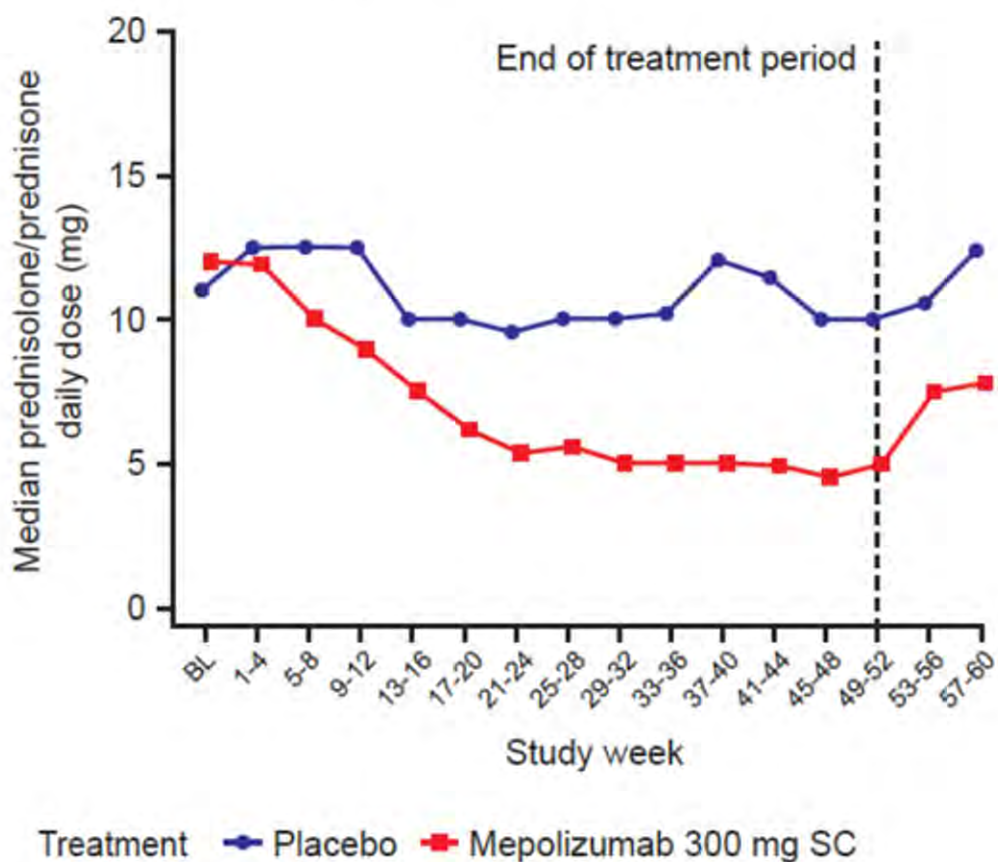
Tab. 13 [Redacted]

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


## 2.5.2 SoC

Na podstawie wykresu z badania Wechsler 2017 - patrz Rys. 3 (odczytano za pomocą programu WebPlotDigitizer) została wyznaczona mediana dziennej dawki prednizonu w ramionach mepolizumabu + SoC oraz SoC.

Rys. 3. Mediana dziennej dawki prednizonu.



Tab. 14. 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

Tydzień	Mediana dziennej dawki prednizonu [mg]	
	Meopolizumab + SoC	SoC
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.

**Tab. 15. 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

Lek		Odsetek pacjentów		Dzienna dawka podstawowa [mg]	
		Meopolizumab + SoC	SoC	Meopolizumab + SoC	SoC
	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. 16. 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.dietetykzdrowotna.pl](http://www.dietetykzdrowotna.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 m<sup>2</sup>,

L - wzrost w cm,

M - masa ciała w kg.

Powierzchnia ciała pacjenta pediatrycznego wynosi 1,22 m<sup>2</sup>.

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 2023).

**Tab. 17. Koszt preparatów SoC.**

Lek	Koszt za mg [PLN]
Prednizon	0,0652
Azatiopryna	0,0101
Metotreksat	0,0458
Mykofenolan mofetylu	0,0030
Cyklosporyna	0,0534
Chlorochina	0,0019

### 2.5.3 Leczenie nawrotów EGPA

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

**Tab. 18. Struktura rozłożenia rodzajów nawrotu EGPA..**

Rodzaj nawrotu	Odsetek pacjentów	
	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%

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. 19. 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. 20. Koszt leczenia nawrotu - dorośli.**

Rodzaj nawrotu	Koszt [PLN]	
	Mepolizumab + SoC	SoC
Naczyniowy	8,1514	9,5100

Rodzaj nawrotu	Koszt [PLN]	
	Mepolizumab + SoC	SoC
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. 21. 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

Na podstawie danych z badania Wechsler 2017 został wyznaczony roczny wskaźnik nawrotów w ramieniu mepolizumab + SoC oraz SoC. Dzieląc te wskaźniki na liczbę cykli, otrzymujemy odsetki pacjentów z nawrotami.

**Tab. 22. Roczny wskaźnik nawrotów w ramionach mepolizumab + SoC oraz SoC.**

	Roczny wskaźnik nawrotów	Odsetek pacjentów nawrotami w cyklu
SoC	■	17%
Mepolizumab + SoC	■	9%

## 2.5.4 Program lekowy

Koszty leczenia w Programie Lekowym określono na podstawie istniejącego programu lekowego B.75 LECZENIE CHORYCH NA AKTYWNAJĄ POSTAĆ ZIARNINIĄKOWATOŚCI 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 AKTYWNAŁ POSTAĆ ZIARNINIAKOWATOŚCI Z ZAPALENIEM NACZYŃ (GPA) LUB MIKROSKOPOWE ZAPALENIE NACZYŃ wyniosła 338, a monitorowania leczenia w programie LECZENIE CHORYCH NA AKTYWNAŁ 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 AKTYWNAŁ 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. 23. Koszty leczenia w Programie Lekowym.**

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

## 2.6 Scenariusze analizy

### 2.6.1 Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący odpowiada ilościowej prognozie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy.

W scenariuszu istniejącym założono, że we wnioskowanej populacji nie jest refundowane leczenie preparatem Nucala<sup>®</sup>, a jedynie stosowana jest SoC.

W scenariuszu istniejącym uwzględniono liczebność populacji docelowej, której szczegółowe uzasadnienie przedstawiono w rozdziale 2.1.2.

**Tab. 24. Zestawienie założeń scenariusza obecnego analizy.**

Zmienna testowana	Wariant najbardziej prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Uzasadnienie zmienności
Liczebność populacji docelowej	██████ ██████	██████ ██████	██████ ██████	Patrz rozdział 2.1.2
Liczebność populacji stosującej Nucala®	██████ ██████	██████ ██████	██████ ██████	Brak refundacji

## 2.6.2 Scenariusze nowe

Warianty scenariusza nowego odpowiadają ilościowej prognozie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy.

Scenariusz nowy zdefiniowano w niniejszej analizie jako wprowadzenie preparatu Nucala® do refundacji.

W scenariuszu nowym uwzględniono zmienność parametru:

- liczebność populacji stosującej Nucala®.

Powyższy parametr posłużył do zdefiniowania trzech wariantów scenariusza nowego: najbardziej prawdopodobnego, minimalnego i maksymalnego – patrz Tab. 30. Uzasadnienie zakresu zmienności testowanych parametrów przedstawiono w poprzednich rozdziałach (rozdział 2.1.2).

**Tab. 25. Zestawienie założeń wariantów scenariusza nowego - EGPA.**

Zmienna testowana	Wariant najbardziej prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Uzasadnienie zmienności
Liczebność populacji docelowej	██████ ██████	██████ ██████	██████ ██████	Patrz rozdział 2.1.2
Liczebność populacji stosującej Nucala®	██████ ██████	██████ ██████	██████ ██████	Patrz rozdział 2.1.2

## 3 Wyniki

### 3.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ

Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów z nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie eozynofilową ziarniniakowością z zapaleniem naczyń są zbliżone do kosztów obliczonych dla 1-go roku scenariusza istniejącego i wynoszą od około [REDACTED]. W ramach scenariuszy istniejących, uwzględniono, że pacjenci stosują prednizon, azatioprynę, metotreksat, mykofenolan mofetylu, cyklosporynę oraz chlorochinę.

Koszt refundacji terapii lekiem Nucala® (mepolizumab) we wnioskowanym wskazaniu wynosi 0 PLN.

### 3.2 Wariant najbardziej prawdopodobny

Dla wariantu analizy [REDACTED], całkowite koszty refundacji terapii w populacji EGPA wyniosą [REDACTED] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy, w tym koszty refundacji wnioskowanej technologii [REDACTED] odpowiednio 1. i 2. roku analizy. Pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii wiązać się będzie ze [REDACTED] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy.

Dla wariantu analizy [REDACTED], całkowite koszty refundacji terapii w populacji EGPA wyniosą [REDACTED] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy, w tym koszty refundacji wnioskowanej technologii [REDACTED] odpowiednio 1. i 2. roku analizy. Pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii wiązać się będzie [REDACTED] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 26.

**Tab. 26. Zestawienie wyników analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego.**

Kategoria kosztów	Nucala®		SoC		SUMA	
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
[REDACTED]						
<b>Scenariusz istniejący</b>						
Koszt preparatu Nucala [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt preparatów SoC [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenie nawrotów [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kategoria kosztów	Nucala®		SoC		SUMA	
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
Łączny koszt w danym roku analizy [PLN]						
<b>[REDAKTOWANE]</b>						
Koszt preparatu Nucala [PLN]						
Koszt preparatów SoC [PLN]						
Leczenie nawrotów [PLN]						
Łączny koszt w danym roku analizy [PLN]						
<b>[REDAKTOWANE]</b>						
Koszt preparatu Nucala [PLN]						
Koszt preparatów SoC [PLN]						
Leczenie nawrotów [PLN]						
Łączny koszt w danym roku analizy [PLN]						
<b>[REDAKTOWANE]</b>						
Koszt preparatu Nucala [PLN]						
Koszt preparatów SoC [PLN]						
Leczenie nawrotów [PLN]						
Łączny koszt w danym roku analizy [PLN]						
<b>[REDAKTOWANE]</b>						
Koszt preparatu Nucala [PLN]						
Koszt preparatów SoC [PLN]						
Leczenie nawrotów [PLN]						
Łączny koszt w danym roku analizy [PLN]						
<b>[REDAKTOWANE]</b>						
Koszt preparatu Nucala [PLN]						
Koszt preparatów SoC [PLN]						
Leczenie nawrotów [PLN]						
Łączny koszt w danym roku analizy [PLN]						
<b>[REDAKTOWANE]</b>						

### 3.3 Wariant minimalny

Dla wariantu analizy [REDACTED], całkowite koszty refundacji terapii w populacji EGPA wyniosą [REDACTED] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy, w tym koszty refundacji wnioskowanej technologii [REDACTED] odpowiednio 1. i 2. roku analizy. Pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii wiązać się będzie [REDACTED] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy.

Dla wariantu analizy [REDACTED], całkowite koszty refundacji terapii w populacji EGPA wyniosą [REDACTED] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy, w tym koszty refundacji wnioskowanej technologii [REDACTED] odpowiednio 1. i 2. roku analizy. Pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii wiązać się będzie [REDACTED] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 27.

**Tab. 27. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego.**

Kategoria kosztów	Nucala®		SoC		SUMA	
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
<b>[REDACTED]</b>						
<b>Scenariusz istniejący</b>						
Koszt preparatu Nucala [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt preparatów SoC [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenie nawrotów [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Łączny koszt w danym roku analizy [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>[REDACTED]</b>						
Koszt preparatu Nucala [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt preparatów SoC [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenie nawrotów [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Łączny koszt w danym roku analizy [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>[REDACTED]</b>						
Koszt preparatu Nucala [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt preparatów SoC [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenie nawrotów [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Łączny koszt w danym roku analizy [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>[REDACTED]</b>						



Kategoria kosztów	Nucala®		SoC		SUMA	
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
<b>Scenariusz istniejący</b>						
Koszt preparatu Nucala [PLN]	█	█	█	█	█	█
Koszt preparatów SoC [PLN]	█	█	█	█	█	█
Leczenie nawrotów [PLN]	█	█	█	█	█	█
Łączny koszt w danym roku analizy [PLN]	█	█	█	█	█	█
█						
Koszt preparatu Nucala [PLN]	█	█	█	█	█	█
Koszt preparatów SoC [PLN]	█	█	█	█	█	█
Leczenie nawrotów [PLN]	█	█	█	█	█	█
Łączny koszt w danym roku analizy [PLN]	█	█	█	█	█	█
█						
Koszt preparatu Nucala [PLN]	█	█	█	█	█	█
Koszt preparatów SoC [PLN]	█	█	█	█	█	█
Leczenie nawrotów [PLN]	█	█	█	█	█	█
Łączny koszt w danym roku analizy [PLN]	█	█	█	█	█	█

SoC - standardowe postępowanie terapeutyczne (ang. *standard of care*); █

### 3.4 Wariant maksymalny

Dla wariantu analizy █, całkowite koszty refundacji terapii w populacji EGPA wyniosą █ odpowiednio w 1. i 2. roku analizy, w tym koszty refundacji wnioskowanej technologii █ odpowiednio 1. i 2. roku analizy. Pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii wiązać się będzie █ odpowiednio w 1. i 2. roku analizy.

Dla wariantu analizy █, całkowite koszty refundacji terapii w populacji EGPA █ odpowiednio w 1. i 2. roku analizy, w tym koszty refundacji wnioskowanej technologii █ odpowiednio 1. i 2. roku analizy. Pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii wiązać się będzie █ odpowiednio w 1. i 2. roku analizy.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 28.

Tab. 28. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego .

Kategoria kosztów	Nucala®		SoC		SUMA	
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
<b>Scenariusz istniejący</b>						
Koszt preparatu Nucala [PLN]						
Koszt preparatów SoC [PLN]						
Leczenie nawrotów [PLN]						
Łączny koszt w danym roku analizy [PLN]						
<b>Scenariusz istniejący</b>						
Koszt preparatu Nucala [PLN]						
Koszt preparatów SoC [PLN]						
Leczenie nawrotów [PLN]						
Łączny koszt w danym roku analizy [PLN]						
<b>Scenariusz istniejący</b>						
Koszt preparatu Nucala [PLN]						
Koszt preparatów SoC [PLN]						
Leczenie nawrotów [PLN]						
Łączny koszt w danym roku analizy [PLN]						
<b>Scenariusz istniejący</b>						
Koszt preparatu Nucala [PLN]						
Koszt preparatów SoC [PLN]						
Leczenie nawrotów [PLN]						
Łączny koszt w danym roku analizy [PLN]						
<b>Scenariusz istniejący</b>						
Koszt preparatu Nucala [PLN]						
Koszt preparatów SoC [PLN]						
Leczenie nawrotów [PLN]						
Łączny koszt w danym roku analizy [PLN]						



## 4 Ograniczenia i dyskusja

Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet NFZ związanego z refundacją preparatu Nucala® w leczeniu pacjentów w wieku  $\geq 6$  lat z nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie eozynofilową ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń. Analizę kosztów terapii lekiem Nucala® przeprowadzono na tle kosztów standardowego postępowania terapeutycznego.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w horyzoncie dwóch kolejnych lat. W analizie uwzględniono koszty wnioskowanego leku, preparatów SoC, leczenia nawrotów EGPA oraz leczenia w programie lekowym. Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS), które zostały skorygowane o odpowiednie wskaźniki pochodzące z wyselekcjonowanych opracowań naukowych. Koszty preparatu Nucala, preparatów SoC, leczenia nawrotów EGPA oraz leczenia w programie lekowym w perspektywie rocznej opisane są w analizie ekonomicznej [AE Nucala]. Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący, w którym oszacowano obecne koszty leczenia pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy założeniu braku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii, oraz scenariusze nowe (warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których szacowano koszty terapii przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii lekowej. Poszczególne warianty scenariusza istniejącego i nowego różnią się liczbą pacjentów, u których występuje eozynofilowa ziarninikowatość z zapaleniem naczyń. W analizie przedstawiono wariant, w którym preparat Nucala® jest refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej 1167.0 w katalogu B w bezpłatnym programie lekowym. [REDACTED]

Dla wariantu **najbardziej prawdopodobnego**, [REDACTED]

[REDACTED] odpowiednio w I i II. roku analizy.

Dla wariantu **minimalnego**, [REDACTED]

[REDACTED] odpowiednio w I i 2. roku analizy.

Dla wariantu **maksymalnego**, [REDACTED]

[REDACTED] odpowiednio w I i 2. roku analizy.

W zakresie ograniczeń analizy należy wymienić następujące kwestie:

- Niepewność dotycząca liczebności populacji włączanej do terapii wnioskowaną technologią medyczną. Dane dotyczące liczby pacjentów leczonych preparatem Nucala® pochodzą z danych literaturowych. Niepewności odnośnie liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia wnioskowaną technologią testowano w wariantach minimalnym oraz maksymalnym.

- Niepewność dotycząca przyjętego odsetka pacjentów przerywających terapię w ramach PL. Dane dotyczące liczby pacjentów, którzy przerwą leczenie pochodzą z badania rzeczywistej praktyki klinicznej - Bettiol 2022 i są oszacowane w sposób jak najlepiej odzwierciedlający zapisy Programu Lekowego.
- Niepewności dotyczące rzeczywistego stosowania preparatów - w analizie przyjęto skrajne założenie, że wszyscy pacjenci kwalifikowani do leczenia, będą je stosowali. Założenie to jest uzasadnione tym, że EGPA jest chorobą rzadką.
- Ze względu na brak odsetek pacjentów z nawrotem w każdym cyklu, użyto rocznego wskaźnika nawrotów podzielonego na liczbę cykli w roku.

## **5 Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń**

Nie zidentyfikowano żadnego istotnego wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla omawianej technologii na aspekty etyczne, społeczne, prawne a także organizację udzielania świadczeń.

## 6 Wnioski

Analiza wykazała, że [REDAKTOWANE], pozytywna decyzja refundacji w ramach grupy limitowej 1167.0 dla preparatu Nucala® będzie wiązać się [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy.

[REDAKTOWANE] należy rozpatrywać w kontekście, że:

- obecnie nie ma dostępnej, zarejestrowanej terapii dla EGPA;
- rozpatrywane jest leczenie choroby rzadkiej, które to leczenie jest bardziej kosztowo-chłonne niż w przypadku chorób występujących częściej.

# 7 Analiza racjonalizacyjna

## 7.1 Założenia analizy

Analiza racjonalizacyjna przedkładana jest w przypadku, gdy analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji. Analiza ta powinna przedstawiać rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet.

W zakresie rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych, można zidentyfikować następujące rozwiązania.

1. Likwidacja jednej lub więcej grup limitowych:
    - a. wycofanie z listy leków refundowanych ze środków publicznych leków stanowiących grupę limitową;
    - b. wycofanie z listy środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego refundowanych ze środków publicznych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego stanowiących grupę limitową;
    - c. wycofanie z listy wyrobów medycznych refundowanych ze środków publicznych wyrobów medycznych stanowiących grupę limitową.
  2. Zmiana definicji jednej lub więcej grup limitowych w zakresie:
    - a. redukcji liczby preparatów objętych grupą limitową (wycofanie co najmniej jednego preparatu) skutkującej zmianą leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który stanowi podstawę limitu w danej grupie limitowej na lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny o niższej cenie (w konsekwencji – redukcja limitu detalicznego);
    - b. redukcji liczby preparatów objętych grupą limitową (wycofanie co najmniej jednego preparatu) nieskutkującej zmianą leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, stanowiącego podstawę limitu w danej grupie limitowej (brak redukcji limitu detalicznego);
    - c. utworzenia nowej grupy limitowej, w skład której weszłyby leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyroby medyczne przyporządkowane w chwili obecnej do co najmniej dwóch odrębnych grup limitowych, skutkujące obniżeniem limitu detalicznego dla co najmniej jednej dotychczasowej grupy limitowej.
  3. Redukcja ceny detalicznej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, stanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych (redukcja limitu detalicznego).
  4. Redukcja ceny detalicznej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych niestanowiących podstawy limitów w swoich grupach
-



limitowych w sposób, który spowodowałby, że leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyroby medyczne, których dotyczyłaby redukcja ceny detalicznej, stałyby się podstawą limitów w swoich grupach limitowych (redukcja limitu detalicznego).

5. Zmiana poziomu odpłatności dla pacjenta dla grupy limitowej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych na wyższy w stosunku do obecnie obowiązującego.

Analizując wymienione wyżej warianty można wyszczególnić rozwiązania, w których uwolnienie środków publicznych wiąże się ze wzrostem kosztów po stronie:

- pacjentów;
- podmiotów odpowiedzialnych;
- obu wymienionych wyżej grup.

Do rozwiązań wiążących się ze wzrostem kosztów po stronie pacjentów należą rozwiązania opisane w punktach 1 i 5. Również rozwiązanie opisane w punkcie 2c niesie ze sobą znaczne ryzyko zwiększenia kosztów po stronie pacjenta. Należy podkreślić, że Art. 11, Ust. 11 pkt. 1a, 1b Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych stanowi, że:

Minister właściwy do spraw zdrowia odmawia wydania decyzji, o której mowa w ust. 10 (tj. skrócenie okresu obowiązywania decyzji dot. refundacji - przyp. autorów), jeżeli:

1) jej wydanie spowodowałoby:

- a) istotne ograniczenie dostępności świadczeniobiorców do leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych,
- b) znaczny wzrost odpłatności lub dopłat świadczeniobiorców (...)

W związku z powyższym, należy przyjąć, że rozwiązania opisane w punktach 1, 5 oraz 2c, przenoszące bezpośrednio obciążenia na pacjentów są mało prawdopodobne.

Do rozwiązań wiążących się ze wzrostem kosztów po stronie podmiotów odpowiedzialnych należy jedynie rozwiązanie opisane w punkcie 2b, przy czym należy podkreślić, że w tym przypadku również istnieje ryzyko zwiększenia kosztów po stronie pacjenta (np. w przypadku, w którym pacjenci są przywiązani do leku, który został skreślony z listy refundacyjnej).

Pozostałe zaproponowane rozwiązania (pkt. 2a, 3 i 4) prowadzą w konsekwencji do obniżenia limitu w grupie limitowej, przy czym konsekwencje (wzrost kosztów, tj. w tym wypadku redukcja zysków) w założeniu powinny dotyczyć głównie firm farmaceutycznych zakładając, że pacjenci z definicji będą wybierali leki o niższych cenach. W przypadku istnienia innego niż cena mechanizmu wpływającego na preferencje pacjentów, przywiązanie do poszczególnych preparatów, których ceny są wyższe od cen preparatów stanowiących limit w grupie, przy obniżonym limicie będzie skutkowało zwiększeniem kosztów również po stronie pacjenta (dotyczy to szczególnie rozwiązań opisanych w pkt. 2a i 3).

Podsumowując, należy stwierdzić, że opracowanie mechanizmu, który spowoduje uwolnienie środków publicznych bez negatywnych konsekwencji dla pacjentów jest stosunkowo trudne. Jedynym mechanizmem, który nie powinien wpływać na wzrost kosztów po stronie pacjentów, jest obniżenie cen wszystkich preparatów refundowanych w obrębie danej grupy limitowej. Należy przy tym podkreślić, że obniżenie cen wszystkich preparatów może nieproporcjonalnie w stosunku do cen detalicznych niektórych preparatów zmniejszyć limit w stopniu skutkującym wzrostem kosztów po stronie pacjenta.

Mając na uwadze opisane wyżej mechanizmy dot. uwolnienia środków publicznych, należy podkreślić, że z praktycznego punktu widzenia obniżenie ceny preparatu znajdującego się obecnie na liście refundacyjnej bądź usunięcie go z tej listy jest utrudnione ze względu na obowiązujące przepisy ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. W myśl ustawy (art. 33):

1. Minister właściwy do spraw zdrowia uchyla decyzję administracyjną o objęciu refundacją leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, w przypadku:
  - 1) stwierdzenia braku deklarowanej skuteczności terapeutycznej;
  - 2) stwierdzenia ryzyka stosowania niewspółmiernego do efektu terapeutycznego;
  - 3) podważenia wiarygodności i precyzji oszacowań kryteriów, o których mowa w art. 12 pkt 3-10;
  - 4) gdy zobowiązanie, o którym mowa w art. 25 pkt 4, nie zostanie dotrzymane w zakresie dotyczącym zapewnienia ciągłości dostaw lub rocznej wielkości dostaw, i nastąpi niezaspokojenie potrzeb świadczeniobiorców.

Minister Zdrowia podejmuje również decyzję o skróceniu czasu obowiązywania decyzji o refundacji lub zmianie ceny urzędowej w oparciu o wniosek, do którego ożenia uprawniony jest Wnioskodawca (podmiot odpowiedzialny, przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego, podmiot uprawniony do importu równoległego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne, wytwórca wyrobów medycznych, jego autoryzowany przedstawiciel, dystrybutor albo importer, w rozumieniu ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (Dz. U. Nr 107, poz. 679), a także podmiot działający na rynku spożywczym) - Art. 24 Ustawy:

1. Wnioskodawca może ożyć do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosek o:
  - 1) objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego;
  - 2) podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją;
  - 3) obniżenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją;
  - 4) ustalenie albo zmianę urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, o którym mowa w art. 6 ust. 1 pkt 4.;
  - 5) skrócenie okresu obowiązywania decyzji, o której mowa w art. 11 ust. 1 albo ust. 6.

W związku z powyższym, wykonanie analizy racjonalizacyjnej pokazującej rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych ograniczają przepisy, które warunkują uwolnienie tych środków decyzją wielu podmiotów, na które Wnioskodawca nie ma wpływu.

Kolejnym problemem związanym z wykonaniem analizy racjonalizacyjnej jest ograniczona wielkość rynku, z którego można uwalniać środki publiczne, zarówno w aspekcie całkowitego rynku leków, jak i w aspekcie rynku poszczególnych grup terapeutycznych. W przypadku braku identyfikacji możliwości uwolnienia środków w obrębie rynku dla wskazania, w którym składany jest wniosek refundacyjny, należy zidentyfikować oszczędności w obrębie rynku innych grup terapeutycznych [Ustawa refundacyjna 2011].

## 7.2 Przedmiot analizy

[REDAKCE]

## 7.3 Metodyka

Analizę pokazującą rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych, oparto na mechanizmie opisanym w pkt. 3 rozdziału 7.1, tj. założeniu redukcji ceny detalicznej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych stanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych (redukcja limitu detalicznego). [REDAKCE]

[REDAKCE]

Wyżej wymieniona substancja jest stosowana w programie lekowym i refundowana ze 100% odpłatnością. [REDAKCE]

[REDAKCE]



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

## Spis rysunków

Rys. 1. Zmienność aktywności choroby na podstawie skali BVAS i dziennej dawki GKS. ....	17
Rys. 2. Wykres obrazujący wysokość refundacji rituksymabu w PL B.75 w poszczególnych latach (źródło - <a href="https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms">https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms</a> ).....	19
Rys. 3. Mediana dziennej dawki prednizonu. ....	21

## Spis tabel

Tab. 1. Liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	9
Tab. 2. Częstość występowania chorobowości i zapadalności - EGPA. ....	11
Tab. 3. Liczebność populacji EGPA w wieku $\geq 6$ lat.....	11
Tab. 4. Liczebność populacji EGPA w wieku $\geq 6$ lat z chorobą nawrotowo-ustępującą lub oporną. ....	12
Tab. 5. Liczebność populacji EGPA w wieku $\geq 6$ lat z chorobą oporną. ....	12
Tab. 6. Liczebność populacji EGPA w wieku $\geq 6$ lat z nawracająco-ustępującym przebiegiem choroby.....	12
Tab. 7. Liczebność populacji EGPA w wieku $\geq 6$ lat z nawracająco-ustępującym przebiegiem choroby, stosujących wysokie dawki GKS. ....	13
Tab. 8. Liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku.....	13
Tab. 9. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana. ....	14
Tab. 10. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją - EGPA.....	15
Tab. 11. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji. ....	15
Tab. 12. ██████████.....	20
Tab. 13. ██████████.....	20
Tab. 14. Mediana dziennej dawki prednizonu.....	21
Tab. 15. Odsetek pacjentów oraz dzienna dawka podstawowa dla dorosłych. ....	22
Tab. 16. Odsetek pacjentów oraz dzienna dawka podstawowa dla pacjentów pediatrycznych. ....	23
Tab. 17. Koszt preparatów SoC.....	24
Tab. 18. Struktura rozłożenia rodzajów nawrotu EGPA.....	25
Tab. 19. Mediany współczynników korekcji dla poszczególnych świadczeń - EGPA.....	25
Tab. 20. Koszt leczenia nawrotu - dorośli. ....	25
Tab. 21. Koszt leczenia nawrotu - pacjenci pediatryczni. ....	26
<b>Tab. 22. Roczny wskaźnik nawrotów w ramionach mepolizumab + SoC oraz SoC.....</b>	<b>26</b>
<b>Tab. 23. Koszty leczenia w Programie Lekowym. ....</b>	<b>27</b>
Tab. 24. Zestawienie założeń scenariusza obecnego analizy. ....	28
Tab. 25. Zestawienie założeń wariantów scenariusza nowego - EGPA. ....	28
Tab. 26. Zestawienie wyników analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego. ....	29

Tab. 27. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego. ....	31
Tab. 28. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego . ....	33
Tab. [REDACTED] .....	43
[REDACTED] .....	43
Tab. 31. Podsumowanie rocznych kosztów refundacji uwzględnionego preparatu. ....	43



## Bibliografia

- AE Nucala** Nucala® (mepolizumab) w leczeniu eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń oraz zespołu hipereozynofilowego. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2023.
- AWA Benralizumab 2021** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Fasenra® (benralizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej sterydozależnej benralizumabem (ICD-10 J82)”. Analiza weryfikacyjna AOTMiT. Warszawa, 2021. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/026/AWA/26\\_AWA\\_OT.4231.2.2021\\_Fasenra\\_2021.04.02\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/026/AWA/26_AWA_OT.4231.2.2021_Fasenra_2021.04.02_BIP.pdf), dostęp online: 2024.09.25.
- AWA Dupilumab 2023** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Dupixent® (dupilumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10 J32, J33)”. Analiza weryfikacyjna AOTMiT. Warszawa, 2023. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2023/065/AWA/2023%2008%2031%20OT%20AWA%20Dupixent%20BIP%204572\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/065/AWA/2023%2008%2031%20OT%20AWA%20Dupixent%20BIP%204572_REOPTR.pdf), dostęp online: 2024.09.19.
- AWA Mepolizumab 2016** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Nucala® (mepolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej mepolizumabem (ICD-10 J82)”. Analiza weryfikacyjna AOTMiT. Warszawa, 2016. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/192/AWA/192\\_AWA\\_OT.4351.31.2016\\_Nucala\\_16.11.18.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/192/AWA/192_AWA_OT.4351.31.2016_Nucala_16.11.18.pdf), dostęp online: 2024.09.19.
- Badanie OLA I OLAF** Zbigniew Kułaga, Agnieszka Różdżyńska-Świątkowska, Aneta Grajda, Beata Gurskowska, 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 2022** 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, Ribí 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.
- Biedroń 2020** Biedroń G, Włodarczyk A, Wawrzycka-Adamczyk K, Wójcik K, Sznajd J, Zdrojewski Z, Masiak A, Czuszyńska Z, Majdan M, Jeleniewicz R, Klinger M, Jakuszek K, Rowaiye OO, Brzosko M, Brzosko I, Dębska-Ślizień A, Storoniak H, Tłustochowicz W, Kur-Zalewska J, Wisłowska M, Madej M, Hawrot-Kawecka A, Głuszko P, Kucharz EJ, Musiał J, Szczeklik W. Treatment and its side effects in ANCA-associated vasculitides - Study based on POLVAS registry data. *Adv Med Sci.* 2020 Mar;65(1):156-162.
- ChPL Arechin** <https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Arechin%20Charakterystyka%20Produktu%20Leczniczego.pdf>  
dostęp: 2024.09.19

<b>ChPL Mycophenolate mofetil ALKEM</b>	<a href="http://chpl.com.pl/data_files/2010-11-17_9_11_10__nycophenolate_mofetil_alkem_spc_pl_500_mg_clean.pdf">http://chpl.com.pl/data_files/2010-11-17_9_11_10__nycophenolate_mofetil_alkem_spc_pl_500_mg_clean.pdf</a> dostęp: 2024.09.19
<b>ChPL Nucala</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Nucala®; dostęp online na stronie: <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_pl.pdf</a>
<b>Dietetyka zdrowotna</b>	<a href="http://www.dietetykazdrowotna.pl">www.dietetykazdrowotna.pl</a> <a href="https://dietetykazdrowotna.pl/ile-wazy-przecietyny-polak/">https://dietetykazdrowotna.pl/ile-wazy-przecietyny-polak/</a> dostęp: 2023.09.26
<b>EULAR 2022</b>	EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update
<b>GABI 2017b</b>	Dostęp online: <a href="http://gabi-journal.net/patent-expiry-dates-for-biologicals-2017-update.html">http://gabi-journal.net/patent-expiry-dates-for-biologicals-2017-update.html</a>
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny. <a href="https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-ludnosc-i-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stan-w-dniu-31-grudnia,6,34.html">https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-ludnosc-i-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stan-w-dniu-31-grudnia,6,34.html</a> dostęp: 2024.09.19
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny. <a href="https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/waga-osob-w-wieku-0-14-lat,24,1.html">https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/waga-osob-w-wieku-0-14-lat,24,1.html</a> dostęp: 2024.09.19
<b>Helbig 2012</b>	Helbig G, Soja A, Bartkowska-Chrobok A, Kyrzch-Krzemień S. Chronic eosinophilic leukemia-not otherwise specified has a poor prognosis with unresponsiveness to conventional treatment and high risk of acute transformation. <i>Am J Hematol.</i> 2012 Jun;87(6):643-5.
<b>Kanecki 2018</b>	Kanecki K, Nitsch-Osuch A, Gorynski P, Tarka P, Bogdan M, Tyszko P. Epidemiology of Granulomatosis with Polyangiitis in Poland, 2011-2015. <i>Adv Exp Med Biol.</i> 2018;1116:131-138.
<b>NFZ Świadczenia</b>	<a href="https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search">https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search</a> dostęp: 2024.09.19
<b>Obwieszczenie MZ</b>	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.
<b>Raport NFZ</b>	Raport refundacyjny styczeń-czerwiec2024r.; dostęp online: <a href="https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8668.html">https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8668.html</a>
<b>Requena 2021</b>	Requena G, Logie J, Gibbons DC, Steinfeld J, Van Dyke MK. The increasing incidence and prevalence of hypereosinophilic syndrome in the United Kingdom. <i>Immun Inflamm Dis.</i> 2021 Dec;9(4):1447-1451.
<b>Requena 2022</b>	Requena G, van den Bosch J, Akuthota P, Kowalszki A, Steinfeld J, Kwon N, Van Dyke MK. Clinical Profile and Treatment in Hypereosinophilic Syndrome Variants: A Pragmatic Review. <i>J Allergy Clin Immunol Pract.</i> 2022 Aug;10(8):2125-2134.
<b>Rozporządzenie MZ 2023</b>	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

<b>Mukhtyar 2009</b>	Mukhtyar C, Lee R, Brown D, Carruthers D, Dasgupta B, Dubey S, Flossmann O, Hall C, Hollywood J, Jayne D, Jones R, Lanyon P, Muir A, Scott D, Young L, Luqmani RA. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). <i>Ann Rheum Dis.</i> 2009 Dec;68(12):1827-32.
<b>Uchwała Nr 5/2024/IV</b>	Uchwała Nr 5/2024/IV w sprawie przyjęcia okresowego Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r.
<b>Ustawa refundacyjna 2011</b>	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.)
<b>Vultaggio 2020</b>	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.
<b>Wechsler 2017</b>	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. <i>N Engl J Med.</i> 2017 May 18;376(20):1921-1932.
<b>Wójcik 2019</b>	Wójcik K, Wawrzycka-Adamczyk K, Włodarczyk A, Sznajd J, Zdrojewski Z, Masiak A, Czuszyńska Z, Majdan M, Jeleniewicz R, Klinger M, Jakuszko K, Rowaiye O, Brzosko M, Milchert M, Dębska-Ślizień A, Storoniak H, Tłustołowicz W, Kur-Zalewska J, Wisłowska M, Madej M, Hawrot-Kawecka A, Głuszko P, Kucharz E, Musiał J. Clinical characteristics of Polish patients with ANCA-associated vasculitides-retrospective analysis of POLVAS registry. <i>Clin Rheumatol.</i> 2019 Sep;38(9):2553-2563.
<b>Zarządzenie Prezesa NFZ</b>	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