



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

---

**Wniosek o objęcie refundacją leku  
Tavneos (awakopan)  
w programie lekowym:**

B.75. Leczenie chorych na aktywną postać  
ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA) lub  
mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA)  
(ICD-10: M31.3, M31.8)

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.54.2024

Data ukończenia: 14 listopada 2024

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy)

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy)

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AAV</b>	zapalenie naczyń z obecnymi przeciwciałami ANCA (ANCA-associated vasculitis)
<b>ADRs</b>	działania niepożądane (adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>ANCA</b>	przeciwciała skierowane przeciwko cytoplazmie własnych granulocytów obojętnochłonnych (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies)
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AVA</b>	awakopan
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>AZA</b>	Azatiopryna
<b>BSC</b>	najlepsze leczenie wspomagające (best supportive care)
<b>BVAS</b>	Birmingham Vasculitis Activity
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
<b>CEAC</b>	krzywa akceptowalności kosztów (cost-effectiveness acceptability curve)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CKD</b>	przewlekła choroba nerek (chronic kidney disease)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CYC</b>	cyklofosfamid
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DAH</b>	rozlane krwawienie pęcherzykowe (diffuse alveolar hemmorrhage)
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>eGFR</b>	Szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej (estimated glomerular filtration rate)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>ESRD</b>	krańcowa niewydolność nerek (end-stage renal disease)
<b>EULAR</b>	European Alliance of Associations for Rheumatology
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GKS/GC</b>	glikokortykosteroidy
<b>GPA</b>	Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (Granulomatosis with polyangiitis)

<b>GTI-AIS</b>	zmiana łącznej oceny poprawy toksyczności GKS (The Glucocorticoid Toxicity Index Aggregate Improvement Score)
<b>GTI-CWS</b>	zmiana wskaźnika skumulowanej toksyczności GKS (The Glucocorticoid Toxicity Index Cumulative Worsening Score)
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HSU</b>	użyteczność stanów zdrowia (health state utility)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>KDIGO</b>	Kidney Disease: Improving Global
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 poz. 686)
<b>LY</b>	lata życia (life years)
<b>MCID</b>	Minimalna klinicznie istotna różnica (minimal clinically important difference)
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MMF</b>	Mykofenolan mofetylu
<b>MPA</b>	Mikroskopowe zapalenie naczyń (Microscopic Polyangiitis)
<b>MTX</b>	Metotreksat
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNTB</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat for an additional beneficial outcome)
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PLEX</b>	Wymiana osocza (plasma exchange)
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>RB</b>	korzyść względna (relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2023 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2023 poz. 545)

<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>RTX</b>	Rytuksymab
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SoC</b>	Najlepsza terapia standardowa (standard of care)
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. <b>Informacje podstawowe</b> .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	12
3.1.2. <b>Wnioskowane warunki objęcia refundacją</b> .....	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	12
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji .....	12
3.2. Problem zdrowotny .....	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	13
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	15
3.4.1. <b>Rekomendacje i wytyczne kliniczne</b> .....	15
3.4.2. <b>Opinie ekspertów klinicznych</b> .....	17
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	18
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	18
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>19</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	19
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	19
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	20
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	21
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	21
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	24
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	26
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	26
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	26
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	26
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	31
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	31
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	31
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	32

4.3.	Komentarz Agencji .....	33
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>34</b>
5.1.	<b>Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....</b>	<b>34</b>
5.1.1.	<b>Opis i struktura modelu wnioskodawcy .....</b>	<b>34</b>
5.1.2.	<b>Dane wejściowe do modelu .....</b>	<b>36</b>
5.2.	<b>Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....</b>	<b>41</b>
5.2.1.	<b>Wyniki analizy podstawowej.....</b>	<b>41</b>
5.2.2.	<b>Wyniki analizy progowej .....</b>	<b>42</b>
5.2.3.	<b>Wyniki analiz wrażliwości .....</b>	<b>43</b>
5.3.	<b>Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....</b>	<b>44</b>
5.3.1.	<b>Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....</b>	<b>45</b>
5.3.2.	<b>Ocena danych wejściowych do modelu .....</b>	<b>46</b>
5.3.3.	<b>Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....</b>	<b>46</b>
5.3.4.	<b>Obliczenia własne Agencji .....</b>	<b>52</b>
5.4.	<b>Podsumowanie i komentarz Agencji .....</b>	<b>53</b>
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>55</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	55
6.1.1.	<b>Opis modelu wnioskodawcy .....</b>	<b>55</b>
6.1.2.	<b>Dane wejściowe do modelu .....</b>	<b>55</b>
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	56
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	57
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	58
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	58
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	59
6.4.	Komentarz Agencji .....	59
<b>7.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>60</b>
<b>8.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>61</b>
<b>9.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>63</b>
<b>10.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>64</b>
<b>11.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>67</b>
<b>12.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>68</b>
<b>13.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>70</b>

# 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 09.08.2024 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1603.2024.12.DGO  
PLR.4500.1605.2024.13.DGO

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Tavneos, Avacopanum, kaps. twarde, 10 mg, 30 szt, GTIN: 04150174419323
  - Tavneos, Avacopanum, kaps. twarde, 10 mg, 180 szt, GTIN: 04150174419491
- Wnioskowane wskazanie:  
Program lekowy: B.75. Leczenie chorych na aktywną postać ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA) (ICD-10: M31.3, M31.8)

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

[REDACTED]  
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK      \_ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Podmiot odpowiedzialny

Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France  
Tour Franklin La Défense 8  
100-101 Terrasse Boieldieu  
92042 Paris La Défense Cedex  
Francja

Wnioskodawca

Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France  
Tour Franklin La Défense 8  
100-101 Terrasse Boieldieu  
92042 Paris La Défense Cedex  
Francja



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 09.08.2024 r. znak PLR.4500.1603.2024.12.DGO, PLR.4500.1603.2024.13.DGO (data wpływu do AOTMiT 30.08.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją i ustalenia ceny zbytu netto produktu leczniczego:

- Tavneos, Avacopanum, kaps. twarde, 10 mg, 30 szt., GTIN: 04150174419323
- Tavneos, Avacopanum, kaps. twarde, 10 mg, 180 szt., GTIN: 04150174419491

w ramach programu lekowego B.75. Leczenie chorych na aktywną postać ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA) (ICD-10: M31.3, M31.8)

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 27.09.2024 r., znak OT.423.1.54.2024.4.TG. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 31.10.2024 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE] Tavneos® (awakopan) w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką lub uogólnioną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń lub mikroskopowym zapaleniem naczyń. Analiza efektywności klinicznej. Warszawa, marzec 2024 (aktualizacja październik 2024).
- [REDAKTOWANE] Tavneos® (awakopan) w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, czynną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń lub mikroskopowym zapaleniem naczyń. Analiza ekonomiczna. Warszawa, marzec 2024 (aktualizacja październik 2024).
- [REDAKTOWANE] Tavneos® (awakopan) w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką lub uogólnioną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń lub mikroskopowym zapaleniem naczyń. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, marzec 2024 (aktualizacja październik 2024).
- [REDAKTOWANE] Tavneos® (awakopan) w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, czynną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń lub mikroskopowym zapaleniem naczyń. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, marzec 2024 (aktualizacja październik 2024).
- [REDAKTOWANE] Tavneos® (awakopan) w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, czynną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń lub mikroskopowym zapaleniem naczyń. Odpowiedź na pismo OT.423.1.54.2024.4.TG z dnia 27 września 2024 r. Warszawa, październik 2024.

Ostatecznie złożone analizy spełniały wszystkie wymagania minimalne.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN</b>	Tavneos, Avacopanum, kaps. twarde, 10 mg, 30 szt, GTIN: 04150174419323 Tavneos, Avacopanum, kaps. twarde, 10 mg, 180 szt, GTIN: 04150174419491
<b>Kod ATC</b>	L04AJ05 - inhibitory układu dopełniacza
<b>Substancja czynna</b>	Awakopan
<b>Droga podania</b>	Doustna
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Awakopan jest selektywnym antagonistą ludzkiego receptora dopełniacza 5a (C5aR1 lub CD88) i konkurencyjnie hamuje interakcję między C5aR1 i anafilotoksyną C5a. Swoista i selektywna blokada C5aR1 przez awakopan redukuje prozapalne działanie C5a, co obejmuje aktywację, migrację i przyleganie neutrofilów do miejsc występowania zapalenia małych naczyń krwionośnych, retrakcję komórek śródbłonka naczyniowego i przepuszczalność.
<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Aktywna postać ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA) (ICD-10: M31.3, M31.8)
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego<sup>#</sup></b>	1) wiek 18 lat i więcej; 2) rozpoznanie ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA); 3) ciężka lub uogólniona postać choroby, czyli choroba przebiegająca z zagrożeniem funkcji zajętych narządów lub z zagrożeniem życia; 4) wysoka aktywność choroby (2.1.); 5) nieskuteczność lub przeciwwskazania do standardowej terapii indukującej remisję (2.2.). 6) brak przeciwwskazań do stosowania leku określonych w odpowiedniej Charakterystyce Produktu Leczniczego. Kryteria kwalifikacji do leczenia: rytuksymabem – muszą być spełnione łącznie, awakopaniem – muszą być spełnione kryteria pkt 1, 2, 3, 4, 6 oraz a) pacjent musi zostać zakwalifikowany do leczenia rytuksymabem albo b) w opinii lekarza prowadzącego mieć wskazania do leczenia cyklofosfamidem. Do programu można zakwalifikować również pacjentów z innymi niż wymienione postaciami ziarniniakowości z zapaleniem naczyń lub mikroskopowego zapalenia naczyń, niezależnie od wartości BVAS/WG i poziomu przeciwciał ANCA, które z uwagi na ciężki przebieg choroby grożą znacznym pogorszeniem stanu zdrowia - po uzyskaniu zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA)**
<b>Czas leczenia w programie</b>	Maksymalnie 52 tygodnie.

<sup>#</sup> Aktualne brzmienie kryteriów kwalifikacji do programu B.75 w którym finansowany jest rytuksymab dotyczące aktywności choroby oraz wcześniej zastosowanej terapii to:

- 3) wysoka aktywność choroby definiowana jako:
  - a) co najmniej 3 punkty w skali BVAS/WG, w tym występowanie co najmniej 1 objawu dużego aktywnej choroby oraz obecność przeciwciał ANCA (c-ANCA lub p-ANCA) w surowicy, lub
  - b) co najmniej 3 punkty w skali BVAS/WG, obecność przeciwciał ANCA (c-ANCA lub p-ANCA) w surowicy, ciężki stan ogólny chorego w ocenie lekarza oraz konieczność długotrwałego stosowania glikokortykosteroidów (min. 6 miesięcy) w dawce 10 mg lub wyższej na dobę w przeliczeniu na prednizon, która niesie ze sobą duże ryzyko działań niepożądanych.
- 4) w zależności od postaci choroby spełnienie wymagania dotyczącego wcześniej zastosowanej terapii:
  - a) w **indukcji remisji** lub **podtrzymaniu remisji ciężkiej postaci choroby** jako lek równoważny z syntetycznymi lekami immunosupresyjnymi/ immunomodulacyjnymi (I lub kolejna linia leczenia),
  - b) w **indukcji remisji** lub **podtrzymaniu remisji postaci choroby o mniejszym nasileniu niż ciężka postać** po niepowodzeniu terapii co najmniej jednym lekiem immunosupresyjnym/ immunomodulującym (II lub kolejna linia leczenia);

\* aktualne nazwa zespołu to Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych

<b>Kryteria zakończenia leczenia w programie</b>	<p>5) brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie avacopanem po 180 dniach (<math>\pm 14</math>) od podania z powodu:</p> <p>a) nieosiągnięcia niskiej aktywności choroby - wyłącza pacjenta z programu,</p> <p>b) niespełnienia wymogu całkowitego odstawienia stosowanych glikokortykosteroidów lub stosowania prednizolonu w dawce nie przekraczającej 5 mg prednizonu dziennie lub jego ekwiwalentów - prowadzi do zakończenia leczenia pacjenta avacopanem (zakończenie leczenia w programie w przypadku skojarzenia z cyklofosfamidem), jednak nie prowadzi do zakończenia podawania rytuksymabu w ramach programu o ile uzyskano niską aktywność choroby;</p> <p>6) pojawienie się przeciwwskazań do terapii stosowanym lekiem określonych w odpowiedniej Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>
	<p>W aktualnym PL B.75, gdzie finansowany jest rytuksymab „Kryteria wyłączenia z programu” obejmują:</p> <p>1) uzyskanie trwałej remisji choroby, która w opinii lekarza prowadzącego umożliwia zakończenie podawania leku w ramach programu;</p> <p>2) niespełnienie kryteriów oceny skuteczności o których mowa w pkt 3. <i>Kryteria oceny skuteczności leczenia</i>;</p> <p>3) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</p> <p>4) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z decyzją lekarza;</p> <p>5) wystąpienie nadwrażliwości na lek lub substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia;</p> <p>6) wystąpienie zagrażającej życiu albo nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;</p> <p>7) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich ze strony świadczeniobiorcy dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia.</p> <p>3. Kryteria oceny skuteczności leczenia</p> <p>W celu potwierdzenia skuteczności leczenia pacjent musi uzyskać adekwatną odpowiedź na leczenie definiowaną jako:</p> <p>1) w leczeniu indukcyjnym – uzyskanie co najmniej <u>niskiej aktywności choroby</u> definiowanej jako <u>występowanie <math>\leq 3</math> małych objawów aktywnej choroby ze skali BVAS/WG, odpowiadających na umiarkowane zwiększenie dawki glikokortykosteroidów i niewymagających innej modyfikacji leczenia</u> stwierdzony podczas wizyty monitorującej skuteczność leku po 6 miesiącach (+/- 1 miesiąc) od rozpoczęcia leczenia indukcyjnego;</p> <p>2) w leczeniu podtrzymującym – utrzymanie niskiej aktywności choroby, zgodnie z definicją w pkt. 1) powyżej, stwierdzanej podczas wizyt monitorujących skuteczność leku co 6 miesięcy (+/- 1 miesiąc) od rozpoczęcia do zakończenia leczenia podtrzymującego rytuksymabem.</p> <p>Pacjent, u którego w trakcie leczenia podtrzymującego rytuksymabem dochodzi do utraty niskiej aktywności choroby, zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego, może otrzymać kolejny cykl leczenia indukcyjnego rytuksymabem – po odnotowaniu w SMPT.</p>

Źródło: Wniosek refundacyjny, Program lekowy, ChPL Tavneos

Oprócz wnioskowanych opakowań dopuszczone do obrotu jest również opakowania leku w tej samej dawce zawierające 540 (3 x 180) kapsułek (opakowanie zbiorcze).

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	11.01.2022, EMA
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy Tavneos, w schemacie opartym na skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem, jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, czynną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (GPA granulomatosis with polyangiitis) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA microscopic polyangiitis).
<b>Status leku sierocego</b>	TAK <ul style="list-style-type: none"> <li>• glomerulopatia C3</li> <li>• ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (w skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem)</li> <li>• mikroskopowe zapalenie naczyń (w skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem)</li> </ul>
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

Źródło: ChPL Tavneos, EMA

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Tavneos (awakopan) był przedmiotem oceny w AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu w ramach procedury sporządzania wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (TLI) w 2023 r. W wyniku przeprowadzonej oceny lek ostatecznie nie znalazł się na wykazie TLI z dnia 15.03.2023 r.<sup>1</sup>.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	nowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

#### 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskodawca [redacted]

Lek miałby być dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego w nowej grupie limitowej. Wnioskodawca uzasadnił poprawnie wnioskowane warunki objęcia refundacją.

Należy tu zwrócić uwagę, że od października br. nastąpiła zmiana wskazań dla rytuksymabu finansowanego w ramach PL B.75: rozszerzenie o postacię GPA i MPA o mniejszym nasileniu niż ciężka postać (s. 10 niniejszej AWA).

## 3.2. Problem zdrowotny

### Ziarniniakowość z zapaleniem naczyń (GPA - granulomatosis with polyangiitis)

#### ICD-10: M31.3

Choroba należąca do grupy zapaleń naczyń związanych z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów (AAV – ang. ANCA-associated vasculitis)

Ziarniniakowość z zapaleniem naczyń (d. ziarniniakowość Wegenera) to martwicze zapalenie ziarniniakowe zwykle zajmujące górne i dolne drogi oddechowe oraz martwicze zapalenie naczyń zajmujące głównie małe i średnie naczynia (tj. włosniczki, żyłki, tętniczki, tętnice i żyły). Często przebiega z ogniskowym segmentowym kłębuszkowym zapaleniem nerek (KZN) z cechami martwicy i tworzeniem półksiężyców, zapaleniem naczyń oka, zapaleniem włosniczek płucnych z krwawieniem pęcherzykowym oraz ziarniniakowym i niezziarniniakowym zapaleniem toczącym się poza naczyniami krwionośnymi. Może mieć postać ograniczoną, zwłaszcza do górnych lub dolnych dróg oddechowych bądź oka. W takich przypadkach można nie znaleźć cech układowego zapalenia naczyń, ale jeśli się stwierdza kliniczne i patologiczne zmiany identyczne jak w drogach oddechowych u chorych na ziarniniakowość z zapaleniem naczyń, zwłaszcza gdy występują przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA), należy je zaliczyć do tej kategorii.

Źródło: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.16.9.3>.

#### Epidemiologia

Częstość występowania w Europie wynosi 25–150/mln, a roczna zapadalność 5–20/mln. Zakres wieku zachorowania jest bardzo szeroki (od dzieciństwa po wiek podeszły), ale najczęściej chorują osoby w średnim wieku, rzadko dzieci. Choruje głównie (<80%) rasa biała.

Źródło: Szczeklik 2021

<sup>1</sup> [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz\\_tli/2023/2023%2003%2031%20BP.425.1.2023%20Wykaz%20TLI.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2023/2023%2003%2031%20BP.425.1.2023%20Wykaz%20TLI.pdf) [dostęp: 06.11.2024]

### Rokowanie

Leczenie cyklofosfamidem z GKS zapewnia uzyskanie remisji u >90% chorych, a >80% przeżywa 8 lat. Nawrót choroby występuje u 20–50% chorych w ciągu 5 lat; po zakończeniu leczenia immunosupresyjnego na ogół w ciągu roku. Utrzymujące się miano ANCA (zwłaszcza PR3-ANCA) lub jego wzrost jest czynnikiem ryzyka nawrotu choroby. Przyczyną zgonu jest zwykle powikłanie choroby (niewydolność nerek lub oddechowa) lub leczenia (ciężkie zakażenie).

Źródło: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.16.9.3>.

### Mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA - microscopic polyangiitis)

#### ICD-10: M31.7, M31.8\*

Choroba należąca do grupy zapaleń naczyń związanych z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów (AAV – ang. ANCA-associated vasculitis)

Mikroskopowe zapalenie naczyń to martwicze zapalenie naczyń, w którym złogi immunologiczne są skąpe lub ich nie ma; głównie zajmuje małe naczynia (tj. włosniczki, żyłki, tętniczki), może obejmować tętnice małego i średniego kalibru. Bardzo często przebiega z martwiczym kłębuszkowym zapaleniem nerek (KZN; częste zajęcie tylko nerek), rzadziej z zapaleniem włosniczek płucnych. Nie stwierdza się procesu zapalnego poza naczyniami krwionośnymi, w tym zapalenia ziarniniakowego.

Źródło: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.16.9.2>.

### Epidemiologia

Częstość występowania w Europie wynosi do 65/mln, a roczna zapadalność 3 – 11/mln. Występuje zwykle po 40. rż.

Źródło: Szczeklik 2021

### Rokowanie

Ryzyko zgonu jest największe przy współistnieniu zmian nerkowych i płucnych. Przewlekłej dializoterapii ostatecznie wymaga 20-25% chorych

Źródło: Szczeklik 2021

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdziale 2. analizy problemu decyzyjnego wnioskodawcy.

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące liczebności populacji na podstawie danych NFZ.

W 2023 r. kod ICD-10: M31.1, M31.7 lub M31.8 rozpoznano u 3 063 pacjentów w wieku ≥ 18 lat. Na przestrzeni lat 2017 – 2023 obserwuje się trend wzrostowy dla liczebności tej populacji.

**Tabela 4. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń - GPA (ICD-10: M31.3), mikroskopowe zapalenie naczyń - MPA (ICD-10: M31.7) oraz inne określone martwicze choroby naczyń krwionośnych (ICD-10: M31.8) w okresie 2017 r. – 2023 r. (źródło: baza SWIAD)**

Pacjenci (unikalne numery id)		2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: <b>M31.3</b>	< 18 lat	16	15	18	16	30	38	42
	≥ 18 lat	1 277	1 369	1 568	1 509	1 637	1 822	2 000
	<b>Ogółem</b>	1 291	1 381	1 585	1 524	1 664	1 854	2 038
u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: <b>M31.7</b>	< 18 lat	0	0	0	0	2	1	2
	≥ 18 lat	1	12	28	36	65	108	141
	<b>Ogółem</b>	1	12	28	36	67	109	143
	< 18 lat	49	49	54	38	30	27	38

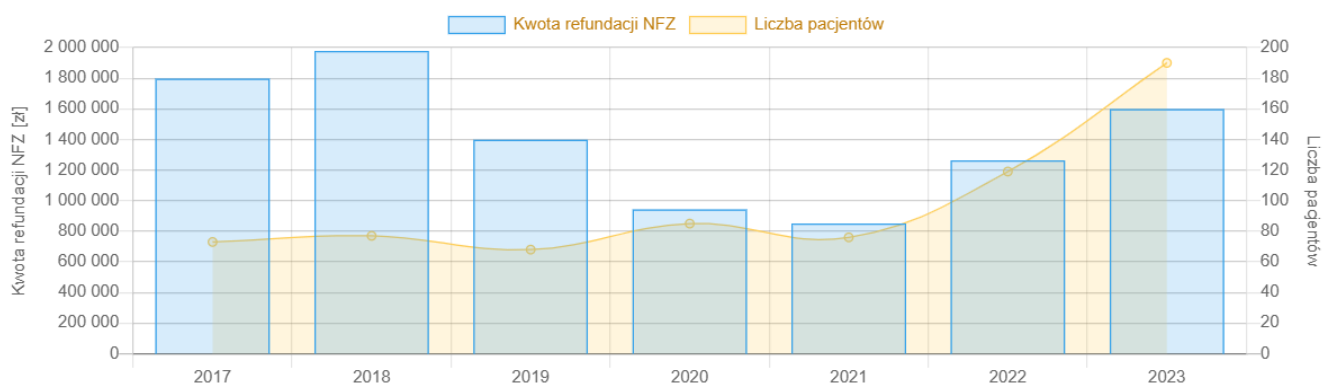
\* Według klasyfikacji ICD-10 dostępnej na stronie WHO, rozpoznaniu MPA jest przypisany kod M31.7, tymczasem w programie lekowym załączonym do zlecenia MZ figuruje kod M31.8.

Pacjenci (unikalne numery id)		2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: <b>M31.8</b>	≥ 18 lat	870	811	903	819	881	951	1 113
	Ogółem	918	860	957	857	911	978	1 150
u których sprawozdano co najmniej jeden z ww. kodów	< 18 lat	65	64	72	53	62	66	78
	≥ 18 lat	2 030	2 076	2 372	2 225	2 429	2 710	3 063
	Ogółem	2 092	2 137	2 443	2 277	2 488	2 770	3 136

Według klasyfikacji ICD-10 dostępnej na stronie WHO<sup>2</sup>, rozpoznaniu MPA jest przypisany kod M31.7, tymczasem w programie lekowym załączonym do zlecenia MZ figuruje kod M31.8, stąd w powyższej tabeli zamieszczono dane dla obydwu kodów. W nazwie obowiązującego PL B.75 wymieniono 5 kodów ICD-10 (M31.3, M31.5, M31.6, M31.7, M31.8), z czego dwa przypisane do olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (M31.5, M31.6).

Według opracowania analitycznego Agencji<sup>3</sup> sporządzonego na potrzeby oceny leku Tavneos w ramach TLI ciężki przebieg choroby dotyczy 80% przypadków.

Na poniższym rysunku przedstawiono wykres obrazujący wysokość refundacji i liczbę pacjentów w programie lekowym B.75 w poszczególnych latach.



Rysunek 1. Wysokość refundacji i liczba pacjentów stosujących rytuksymab w programie lekowym B.75 w poszczególnych latach.  
Źródło: Statystyki NFZ, <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms> [dostęp: 08.11.2024]

W okresie lat 2021 – 2023, do programu B.75 włączono kolejno 76, 119 i 190 pacjentów.

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące liczebności populacji z opinii ekspertów klinicznych.

Tabela 5. Epidemiologia wg eksperta klinicznego

Epidemiologia	Prof. Brygida Kwiatkowska Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii
Obecna liczba chorych w Polsce	<u>GPA</u> Ok. 4 200 chorych – w tym aktywna postać ok. 1000  <u>MPA</u> Ok. 1 100 chorych – w tym aktywna postać ok. 500
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	<u>GPA</u> Ok. 154 chorych 0,5 chorych / 100000 populacji dorosłych  <u>MPA</u> Ok. 93 chorych 0,3 chorych / 100 000 populacji dorosłych

<sup>2</sup> <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/M31.7> [dostęp: 08.11.2022]

<sup>3</sup> Tavneos (awakopan) w skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem we wskazaniu: w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, czynną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (GPA granulomatosis with Polyangiitis) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA microscopic Polyangiitis). Opracowanie analityczne. Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022. Nr: 26/2023. Data ukończenia: 10.03.2023.  
[https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz\\_tli/RAPORTY/2023/26\\_Tavneos\\_reopr.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2023/26_Tavneos_reopr.pdf) [dostęp: 12.11.2024].



Epidemiologia	Prof. Brygida Kwiatkowska Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	GPA Ok. 25% chorych  MPA Ok. 25% chorych

Wnioskodawca oparł swoje oszacowania populacyjne na opiniach ekspertów klinicznych. Zestawiając oszacowania wnioskodawcy ( [redacted] w 1. roku) z danymi eksperta ankietowanego przez Agencję (63 pacjentów w 1. roku), można uznać, że wartości dotyczące populacji docelowej są zbliżone.

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

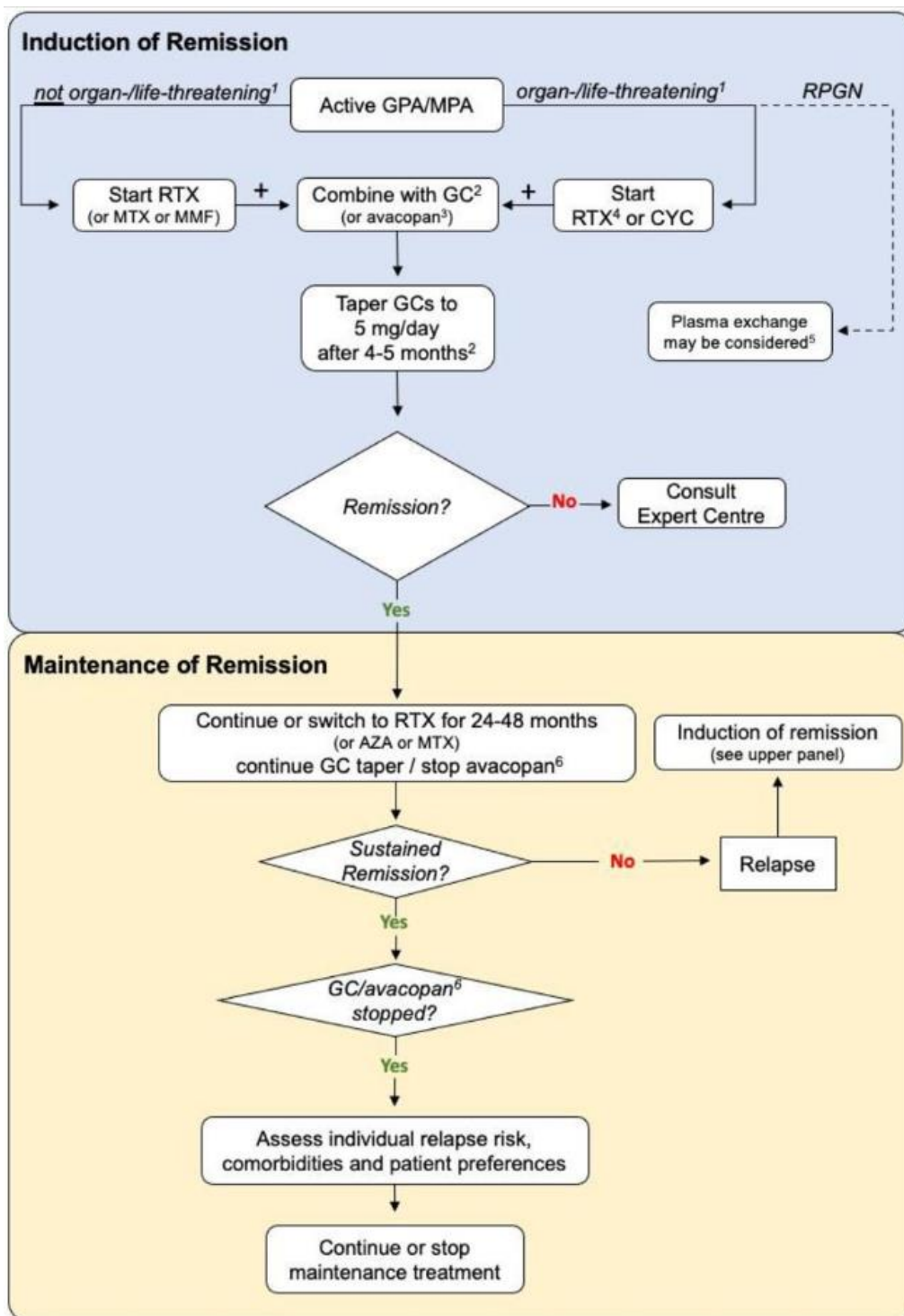
- Polskie Towarzystwo Reumatologiczne – [www.reumatologia.ptn.net.pl](http://www.reumatologia.ptn.net.pl);
- European Alliance of Associations for Rheumatology - [www.eular.org](http://www.eular.org)
- The National Institute for Health and Care Excellence - [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes – [www.kdigo.org](http://www.kdigo.org)
- American College of Rheumatology – [www.rheumatology.org](http://www.rheumatology.org)

Wyszukiwanie przeprowadzono w 06.11.2024. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych od 2021 r., tj. od daty rejestracji leku w FDA. Odnaleziono 2 wytyczne: europejskie (EULAR 2022), międzynarodowe (KDIGO 2024). Amerykańskie wytyczne ACR z 2021 r. nie uwzględniały jeszcze awakopanu, stąd nie opisywano ich w niniejszej AWA. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>EULAR 2022</b> (Europa)	<p><u>Indukcja remisji</u></p> <p>W celu indukcji remisji w GPA lub MPA można rozważyć <b>awakopan</b> w skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem, w ramach strategii znacznego zmniejszenia ekspozycji na GKS (Poziom dowodu – 1b, Siła rekomendacji – B).</p> <p><i>Poziom dowodu – 1b (Co najmniej jedno badanie RCT)</i></p> <p><i>Siła rekomendacji – B (Rekomendacja oparta na dowodach kategorii II lub rekomendacja ekstrapolowana z dowodów kategorii I)</i></p>
<b>KDIGO 2024</b> (Międzynarodowe)	<p><u>Indukcja remisji</u></p> <p>W indukcji remisji w nowodiagnozowanym AAV (zapalenie małych naczyń związane z obecnością przeciwciał ANCA) zaleca się stosowanie glikokortykosteroidów (GKS) w skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem jako początkowe leczenie nowo powstałego AAV (1B).</p> <p>W indukcji remisji można również zastosować:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rytuksymab + (redukcji dawki GKS lub <b>awakopan</b>)</li> <li>• cyklofosfamid + (redukcji dawki GKS lub <b>awakopan</b>)</li> </ul> <p>Awakopan może być stosowany jako alternatywa dla GKS. Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem toksyczności GKS prawdopodobnie odniosą największe korzyści ze stosowania awakopanu. Pacjenci z niższym GFR mogą odnieść większe korzyści z poprawy GFR.</p> <p><i>Siła rekomendacji – 1 (Większość pacjentów powinna otrzymać zalecany sposób postępowania)</i></p> <p><i>Pewność dowodów – B (Rzeczywisty efekt jest prawdopodobnie zbliżony do efektu szacowanego, ale istnieje możliwość, że będzie się znacząco różnił)</i></p>
AAV - zapalenie małych naczyń związane z obecnością przeciwciał ANCA, EULAR – European Alliance of Associations for Rheumatology; GKS – glikokortykosteroidy; KDIGO - Kidney Disease: Improving Global Outcomes	

Odnalezione wytyczne międzynarodowe KDIGO z 2024 r. i europejskie EULAR z 2022 r. rekomendują zastosowanie awakopanu w indukcji remisji w obu wnioskowanych wskazaniach, tj. GPA i MPA.



Rysunek 2. Algorytm leczenia GPA i MPA wg EULAR (źródło: EULAR 2024)

Linie przerywane oznaczają dodatkowe działania do rozważenia. Dawki GKS podano jako ekwiwalent prednizolonu.

<sup>3</sup> w ramach strategii mającej na celu znaczne zmniejszenie ekspozycji na GKS

<sup>6</sup> odstawić awakopan po leczeniu trwającym 6-12 miesięcy; nie ma danych dotyczących stosowania awakopanu przez okres dłuższy niż 1 rok, więc nie można zalecić dłuższego stosowania. AZA - azatiopryna; CYC - cyklofosfamid; GC - glikokortykosteroid; MMF - mykofenolan mofetylu; MTX - metotreksat; RPGN - gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek; RTX - rytuksymab.



### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do trzech ekspertów klinicznych. Otrzymano jedną odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Opinia eksperta klinicznego

Zagadnienie	Prof. Brygida Kwiatkowska Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii
<b>Istotne klinicznie punkty końcowe.</b> <b>Minimalna różnica odczuwalna przez chorego</b>	Brak klinicznych objawów aktywnej choroby (BVAS = 0) stwierdzony po 180 dniach od rozpoczęcia leczenia indukcyjnego. Uzyskanie zmniejszenia wskaźnika aktywności choroby BVAS przynajmniej o 1 oraz brak wystąpienia nowych objawów choroby.
<b>Technologie opcjonalne</b> Technologia (% pacj. aktualnie stosujących; % pacj. stosujących w przypadku refundacji awakopanu)	<u>GPA</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Glikokortykosteroidy w terapii skojarzonej z RTX lub CYC (100%; 100%), technologia najtańsza</li> <li>Rytuksymab - indukcja remisji i utrzymanie remisji (40%; 40%), technologia najskuteczniejsza</li> <li>Cyklofosfamid - indukcja remisji (60%; 60%), technologia najtańsza</li> <li>Metotreksat - utrzymanie remisji (25%; 25%), technologia najtańsza</li> <li>Mykofenolan mofetylu - utrzymanie remisji (35%; 35%), technologia najtańsza</li> <li>Azatiopryna - utrzymanie remisji (25%; 25%), technologia najtańsza</li> </ul> <u>MPA</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Glikokortykosteroidy w terapii skojarzonej z RTX lub CYC (100%; 100%), technologia najtańsza</li> <li>Rytuksymab - indukcja remisji i utrzymanie remisji (40%; 40%), technologia najskuteczniejsza</li> <li>Cyklofosfamid - indukcja remisji (60%; 60%), technologia najtańsza</li> <li>Metotreksat - utrzymanie remisji (25%; 25%), technologia najtańsza</li> <li>Mykofenolan mofetylu - utrzymanie remisji (35%; 35%), technologia najtańsza</li> <li>Azatiopryna - utrzymanie remisji (25%; 25%), technologia najtańsza</li> </ul>
<b>Problemy z aktualnym leczeniem</b>	Bardzo duża śmiertelność chorych z powodu niemożności uzyskania remisji lub częstych nawrotów oraz konieczność stosowania i utrzymania na przewlekle dużych dawek glikokortykosteroidów, które zwiększają śmiertelność.
<b>Rozwiązania systemowe mogące poprawić sytuację</b>	Wczesne wykrywanie poprzez współpracę interdyscyplinarną reumatologów z laryngologami, pulmonologami, nefrologami lekarzami POZ i lekarzami chorób wewnętrznych.
<b>Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii</b>	Nie widzę żadnych problemów.
<b>Możliwość nadużyć/niewłaściwego stosowania ocenianej technologii</b>	Nie widzę żadnych możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii
<b>Pacjenci, którzy mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii</b>	Chorzy, u których są przeciwwskazania do stosowania glikokortykosteroidów (rozchwiana cukrzyca, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, nawracające zakażenia, ciężka choroba sercowo-naczyniowa), chorzy, u których nie ma możliwości zredukowania dawek glikokortykosteroidów do 5 mg prednizonu stosowanego na przewlekle po 4-5 miesiącach leczenia immunosupresyjnego, chorzy z zajęciem nerek w przebiegu choroby.
<b>Pacjenci, którzy nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii</b>	Nie ma.
<b>Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona przez wnioskowaną technologię</b>	Zmniejszenie dawek glikokortykosteroidów co zmniejszy śmiertelność w tej chorobie.
<b>Kluczowe przyczyny, dla których technologia:</b> a) powinna być finansowana ze środków publicznych a) nie powinna być finansowana ze środków publicznych	a) Zapalenie naczyń GPA i MPA to ciężkie choroby z manifestacją wielonarządową w przebiegu, których w przypadku braku skutecznego leczenia lub utrzymywaniu chorych na przewlekłym leczeniu > 5 mg prednizonu dochodzi nieodwracalnego do uszkodzenia narządów i układów doprowadzając do śmierci chorych b) Nie ma żadnych przyczyn
<b>Przewidywane przyszłe udziały ocenianej technologii po objęciu refundacją w populacji docelowej</b>	Łącznie cała populacja około 300-400 chorych (w tym 2/3 z GPA i 1/3 z MPA)

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem 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. (DZ. URZ. Min. Zdrow. 2024.79), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są we wnioskowanych wskazaniach:

- rytuksymab w ramach programu lekowego B.75.
- substancje dostępne w refundacji aptecznej z odpłatnością ryczałtową: azatiopryna, cyklofosfamid, metotreksat, mykofenolan mofetylu, prednizolon i prednizon.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparatory	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Standardowe postępowanie w przypadku ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA):</p> <p>Faza indukcji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rytuksymab lub cyklofosfamid stosowane w skojarzeniu z glikokortykosteroidami (prednizon lub prednizolon);</li> </ul> <p>Faza podtrzymania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rytuksymab lub azatiopryna lub metotreksat stosowane w skojarzeniu z glikokortykosteroidami (prednizon lub prednizolon).</li> </ul>	<p>Substancje wymienione jako standardowe leczenie indukujące remisje lub leczenie stosowane w fazie potrzymania, wymienione w treści programu lekowego B.75. Ponadto wszystkie uwzględnione substancje są refundowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu, więc stanowią aktualnie stosowaną praktykę medyczną.</p>	<p>Wybór zasadny, choć de facto komparatorem jest tu zastosowanie glikokortykosteroidów, które nie są podawane w ramieniu awakopanu. Awakopan jest w tym przypadku terapią dodaną (ang. add-on) do SoC.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny spełnił wymogi art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze ustawy o refundacji.</p> <p>Wybór komparatorów w poszczególnych analizach załączonych do wniosku jest spójny.</p> <p>Wskazany komparator zbieżny z opinią ankietowanego przez Agencję eksperta, ekspert wskazał „zmniejszenie dawek glikokortykosteroidów”.</p>

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa awakopanu (Tavneos) stosowanego w schemacie opartym na skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką lub uogólnioną ziarniniakowością z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA), spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci z ciężką lub uogólnioną ziarniniakowością z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA), spełniający kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach.	-
<b>Interwencja</b>	Awakopan stosowany w schemacie opartym na skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem.	Awakopan podawany w innych dawkach niż zarejestrowana lub/i w schemacie z innymi substancjami.	-
<b>Komparatory</b>	Standardowe postępowanie w przypadku ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA): Faza indukcji: <ul style="list-style-type: none"> <li>rytuksymab lub cyklofosfamid stosowane w skojarzeniu z glikokortykosteroidami (prednizon lub prednizolon).</li> </ul> Faza podtrzymania: <ul style="list-style-type: none"> <li>rytuksymab lub azatiopryna lub metotreksat stosowane w skojarzeniu z glikokortykosteroidami (prednizon lub prednizolon).</li> </ul>	Postępowanie inne niż standardowe w przypadku ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA).	-
<b>Punkty końcowe</b>	Punkty końcowe, umożliwiające ocenę skuteczności leczenia zgodnie z kryteriami opisanymi w projekcie programu lekowego tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>zmniejszenie aktywności choroby w skali BVAS/WG o co najmniej 50% po 3 miesiącach standardowego leczenia indukcyjnego</li> </ul> lub <ul style="list-style-type: none"> <li>utrzymywanie się aktywnej choroby definiowanej jako obecność co najmniej 1 dużego lub 3 małych objawów aktywnej choroby w skali BVAS/WG po 6 miesiącach standardowego leczenia indukcyjnego</li> </ul> lub <ul style="list-style-type: none"> <li>wczesny nawrót choroby definiowany jako nawrót dotychczasowych objawów lub wystąpienie nowych potwierdzony wzrostem aktywności choroby w skali BVAS/WG <math>\geq 3</math> w trakcie pierwszych 6 miesięcy standardowego leczenia podtrzymującego remisję</li> </ul> lub	Nie dotyczy	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> <li>częste nawroty choroby definiowane jako przynajmniej jedno zaostrzenie w czasie ostatnich 12 miesięcy standardowego leczenia podtrzymującego, którego nie daje się opanować zwiększeniem dawek leków stosowanych w terapii podtrzymującej do rekomendowanych.</li> </ul> <p>Jakość życia Bezpieczeństwo: jakikolwiek zdarzenia niepożądane, w tym poważne zdarzenia niepożądane.</p>		
Typ badań	<p>Badania randomizowane z grupą kontrolną. Badania z grupą kontrolną (jeśli brak jest badań randomizowanych). Badania jednoramienne (tylko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa). Analizy <i>post hoc</i> badań włączonych do przeglądu.</p>	<p>Opisy przypadków. Odpowiedzi/komentarze na badania. Badania pogładowe. Badania retrospektywne. Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu. Abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełno tekstowych (dane z publikacji pełno tekstowe traktowano jako nadrzędne). Analizy <i>post hoc</i> badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji.</p>	-
Inne kryteria	Ocenie poddano prace opublikowane w języku angielskim	-	-

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w bazach Cochrane, Pubmed, Embase. Jako datę wyszukiwania podano 04.03.2024 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie sposobu łączenia haseł. W opinii analityków Agencji zastrzeżenia budzić dysproporcje w zakresie wykorzystanych haseł w różnych bazach, tj. dla wyszukiwania w bazie Embase wykorzystano mniej haseł dot. zarówno choroby, jak i wnioskowanej terapii, co może skutkować nieodnalezieniem publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Cochrane, Pubmed (Medline), Embase z zastosowaniem haseł dotyczących m.in. jednostek chorobowych oraz substancji czynnej. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 23.09.2024 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli badania:

- Cortazar F.B., Niles J.L., Jayne D.R.W., et al. (2023) *Renal Recovery for Patients with ANCA-Associated Vasculitis and Low eGFR in the ADVOCATE Trial of Avacopan*. *Kidney International Reports*, 8(4), 860–870. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2023.01.039>.
- Merkel, P., Yue, H., DeGoma, et al. (2022). *Effect of avacopan on relapse rates and relapse-free time in patients with ANCA-associated vasculitis, results of the phase 3 ADVOCATE study (CN-02460273)*. 81, 120. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2022-eular.4283>.
- Strand, V., Bekker, P., Yue, H., et al. (2021). *The effect of treatment with the complement C5A receptor inhibitor avacopan on health-related quality of life in ANCA-associated vasculitis (CN-02372516)*. 73 (SUPPL 9), 1990-1992. <https://doi.org/10.1002/art.41966>.
- opublikowane online 26 marca 2024 r., tj. po dacie zakończenia wyszukiwania w przeglądzie systematycznym, przed datą złożenia wniosku, spełniające kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy:

Zonozi R., Aqeel F., Le D., Cortazar F.B., et al. (2024). Real-World Experience With Avacopan in Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Vasculitis. *Kidney International Reports*, 9(6), 1783–1791. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2024.03.022>.

- opublikowane po dacie złożenia wniosku refundacyjnego:

Assmann G., El-Baraa A., Peter K., et al. (2024). Avacopan in ANCA-associated vasculitis received intensified induction therapy with cyclophosphamide plus rituximab - retrospective observation two-centre study of 30 patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 83(Supplement 1), 1962. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2024-eular.2573>.

Wood S., Khan F.A., Aslam A., et al. (2024). Real world use and outcomes of avacopan for ANCA-associated vasculitis differ from clinical trials: a multicentre UK cohort study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 83(Supplement 1), 382–383. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2024-eular.3350>.

Wnioskodawca uwzględnił wskazane publikacje w ramach uzupełnienia analiz.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono dwa pierwotne badania z randomizacją, porównujące awakopan ze standardowym leczeniem (ADVOCATE oraz CLEAR).

Trzy opracowania wtórne (Schirmer 2023, Watanabe 2022, Walters 2020), oraz sześć publikacji z zakresu skuteczności praktycznej (Gabilan 2021, van Leeuwen 2022, van Leeuwen 2023, Assmann 2024, Wood 2024, Zonozi 2024).

##### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 10. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
ADVOCATE (Jayne 2021)* <u>Źródło finansowania:</u> ChemoCentryx	- wielośrodkowe, - liczba ramion: 2 - randomizowane, podwójnie zaślepione badanie III fazy - typ hipotezy: Superiority, Noninferiority, - okres obserwacji: 52 tyg. - interwencje <u>Grupa Awakopan:</u> Awakopan 30 mg dwa razy dziennie doustnie (3 x 10 mg rano i 3 x 10 mg wieczorem) + placebo odpowiadające prednizonowi + cyklofosfamid/azatiopryna lub rytuksymab <u>Grupa kontrolna:</u> Standardowe leczenie – prednizon 60 mg dziennie (jeśli waga ≥55 kg) lub 45 mg (jeśli waga <55 kg) lub 30 mg (jeśli nastolatki z wagą ≤37 kg) + placebo odpowiadające awakopanowi + cyklofosfamid/azatiopryna lub rytuksymab	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek – co najmniej 12 lat.</li> <li>• nowo zdiagnozowana lub nawracająca ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń lub mikroskopowe zapalenie naczyń, zgodnie z definicjami konferencji Chapel Hill Consensus Conference, 1 dla których wskazane było leczenie cyklofosfamidem lub rytuksymabem,</li> <li>• pozytywny wynik testu na obecność przeciwciał przeciwko proteinazie-3 (PR3) lub mieloperoksydazy (MPO),</li> <li>• szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) co najmniej 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>,</li> <li>• co najmniej jeden element główny lub trzy elementy inne niż główne lub co najmniej dwa elementy nerkowe krwiomoczu i białkomoczu w skali Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS), BVAS obejmuje ocenę aktywności choroby w 9 układach narządów, mieści się w zakresie od 0 do 63, przy czym wyższe wyniki wskazują na większe zajęcie narządów</li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• krwotok pęcherzykowy wymagający inwazyjnej wentylacji płuc, który miał trwać poza badaniem przesiewowym,</li> <li>• jakkolwiek inna wieloukładowa choroba autoimmunologiczna,</li> </ul>	<u>Pierwszorządowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Remisja w 26. tygodniu;</li> <li>• Trwała remisja w 52. tygodniu</li> </ul> <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Efekty toksyczne wywołane przez GKS zgodnie z indeksem toksyczności glikokortykosteroidów (GTI);</li> <li>• zmiana jakości życia związanej ze zdrowiem w porównaniu z wartością wyjściową, oceniana za pomocą SF-36, i EQ-5D-5L;</li> <li>• nawrót choroby (Nawrót zdefiniowano jako pogorszenie choroby po wcześniejszym osiągnięciu wskaźnika aktywności zapalenia naczyń Birmingham (BVAS) równego 0, które obejmowało co najmniej jedną główną pozycję w BVAS, trzy lub więcej drugorzędnych pozycji w BVAS lub jedną lub dwie drugorzędne pozycje w BVAS zarejestrowane podczas dwóch kolejnych wizyt próbnych);</li> <li>• zmiana w eGFR od wartości początkowej;</li> <li>• stosunek albuminy do kreatyniny w moczu;</li> </ul>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>koagulopatia lub zaburzenie krzepnięcia krwi,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wymagane dializy lub wymiany osocza w ciągu 12 tygodni przed badaniem przesiewowym,</li> <li>przeszczep nerki lub otrzymanie którejkolwiek z poniższych: cyklofosfamid w ciągu 12 tygodni przed badaniem przesiewowym, rytuksymab w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym (lub 6 miesięcy po rekonstytucji limfocytów B, liczba CD19 &gt;0,01x10<sup>9</sup>/l), skumulowaną dawkę dożylnych GKS większą niż 3 g w ciągu 4 tygodni lub doustne GKS w dawce większej niż 10 mg na dobę prednizon (lub jego odpowiednik) przez ponad 6 tygodni nieprzerwanie przed badaniem przesiewowym.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa awakopanu: 166 Grupa prednizonu: 164</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>stosunek białka chemotaktycznego dla monocytów do kreatyniny w moczu;</li> <li>BVAS równy 0 w 4. tygodniu;</li> <li>wskaźnik uszkodzenia naczyń</li> <li>bezpieczeństwo.</li> </ul>
<p>CLEAR (Jayne 2017) <u>Źródło finansowania:</u> ChemoCentryx, Inc., Mountain View, California</p>	<p>- wielośrodkowe, - liczba ramion: 3, - randomizowane, podwójnie zaślepione badanie II fazy - typ hipotezy: Noninferiority - okres obserwacji: 12 tyg., - interwencje</p> <p><u>Grupa Awakopanu:</u> Etap 1: awakopan 30 mg dwa razy dziennie + prednizon 20 mg Etap 2: awakopan 30 mg dwa razy dziennie bez prednizon Etap 3: awakopan 30 mg dwa razy dziennie + prednizon 20 mg LUB awakopan 30 mg dwa razy dziennie + placebo odpowiadające prednizonowi</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> Etap 1: placebo odpowiadające awakopanowi + prednizon 60 mg Etap 2: placebo odpowiadające awakopanowi + prednizon 60 mg Etap 3: placebo odpowiadające awakopanowi + prednizon 60 mg - inne – W etapie 1 włączono 12 pacjentów, których losowo przydzielono w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej 30 mg awakopanu dziennie plus 20 mg prednizonu lub do grupy kontrolnej otrzymującej placebo oraz 60 mg prednizonu. W etapie 2 do badania włączono 14 pacjentów, również losowo przydzielonych w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej 30 mg awakopanu bez prednizonu lub placebo oraz 60 mg prednizonu. W obu etapach wszyscy pacjenci otrzymywali dożylnie cyklofosfamid (15 mg/kg do 1,2 g dziennie) w pierwszym tygodniu, a następnie w tygodniach 2, 4, 8 i 12. Od 14 tygodnia pacjenci przyjmowali doustną azatioprynę (2 mg/kg dziennie do 24 tygodnia). W tych etapach rytuksymab nie był</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>co najmniej 18 lat,</li> <li>nowo zdiagnozowana lub nawracająca ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (Wegenera) lub mikroskopowe zapalenie naczyń zgodnie z definicjami konferencji Chapel Hill Consensus Conference, które wymagały leczenia cyklofosfamidem (kroki 1 i 2), cyklofosfamidem lub rytuksymabem (etap 3)</li> <li>PR3 lub MPO-ANCA dodatnie lub ANCA dodatnie w badaniu metodą immunofluorescencji pośredniej,</li> <li>eGFR co najmniej 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>,</li> <li>potwierdzone biopsją zapalenie naczyń nerkowych lub krwimocz (ponad 30 krwinek czerwonych na pole o dużym powiększeniu lub większe niż 2+ na podstawie testu paskowego moczu) plus albuminuria (co najmniej 0,5 g/g kreatyniny) dla kroków 1 i 2 lub miał co najmniej jedną pozycję główną lub trzy pozycje inne niż główne lub co najmniej dwie pozycje dotyczące nerek w wersji BVAS v3. Ponieważ wersja 3 BVAS nie określa „głównych” pozycji, zostały one wybrane tak, aby były zgodne z WG BVAS.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ciężka choroba (w tym szybko postępujące zapalenie kłębuszków nerkowych, krwotok pęcherzykowy prowadzący do niedotlenienia stopnia 3, nagłe zapalenie jednonerwowe lub zajęcie ośrodkowego układu nerwowego),</li> <li>jakakolwiek inna choroba autoimmunologiczna,</li> <li>koagulopatia lub skaza krwotoczna,</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w 12. Tyg., zdefiniowaną jako zmniejszenie BVAS w stosunku do wartości wyjściowej o co najmniej 50% oraz brak pogorszenia w jakimkolwiek układzie organizmu (pacjentów otrzymujących GKS ratunkowe uznano za niereagujących)</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Odsetek pacjentów z odpowiedzią nerkową, zdefiniowaną jako poprawa eGFR obliczona za pomocą równania Modified Diet in Renal Disease;</li> <li>odsetek pacjentów z remisją choroby (BVAS 0);</li> <li>krwimocz i albumina w moczu w 12. tygodniu;</li> <li>zmiana od wartości wyjściowych w BVAS, eGFR, ACR, liczbie czerwonych krwinek w moczu, stosunku MCP-1 do kreatyniny w moczu, wskaźniku uszkodzenia naczyń, SF-36 (komponent fizyczny i psychiczny), EQ-5D-5L i ratunkowym zastosowaniu GKS</li> <li>bezpieczeństwo</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	dozwolony, gdyż nie został jeszcze zatwierdzony w momencie rozpoczęcia badania	<ul style="list-style-type: none"> <li>otrzymanie cyklofosfamidu w ciągu 12 tygodni, rytuksymabu w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym (lub 6 miesięcy po rekonstytucji limfocytów B, liczba CD19 &gt;0,01x10<sup>9</sup>/l), skumulowaną dawkę dożylnych GKS większą niż 3 g w ciągu 12 tygodni lub doustne GKS w dawce większej niż 10 mg na dzień równoważny prednizonowi przez ponad 6 tygodni przed badaniem przesiewowym.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u>            Grupa awakopan+prednizon: 22            Grupa awakopan bez prednizonu: 22            Grupa PLC+prednizon: 23</p>	
*pozostałe publikacje – analizy <i>post-hoc</i> : Merkel 2022, Strand 2021, Strand 2023, Cortazar 2023, protokół badania: Merkel 2020 BVAS - obejmuje ocenę aktywności choroby w 9 układach narządów, mieści się w zakresie od 0 do 63, przy czym wyższe wyniki wskazują na większe zajęcie narządów.			

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w aneksach 5 – 9 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdz. 6 (efektywność praktyczna) i rozdz. 3.2 (opracowania wtórne) AKL wnioskodawcy.

W tabeli poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę pacjentów włączonych do ww. badań.

Tabela 11. Dane demograficzne pacjentów z włączonych badaniach randomizowanych

Cecha	ADVOCATE		CLEAR	
	Awakopan, n (%) N = 166 pacj.	Prednizon, n (%) N = 164 pacj.	Awakopan bez Prednizonu, n (%) N = 22 pacj.	PLC + Prednizon, n (%) N = 23 pacj.
Wiek, średnia (SD)	61,2 (±14,6)	60,5 (±14,5)	59,1 (±14,0)	59,16 (±14,0)
Mężczyźni	98 (59)	88 (53,7)	17	16
GPA	91 (54,8)	90 (54,9)	10 (44)	12 (55)
MPA	75 (45,2)	74 (45,1)	12 (52)	10 (45)
Choroba nowozdiagnozowana	115 (69,3)	114 (69,5)	18 (78)	16 (73)
Nawrót choroby	51 (30,7)	50 (30,5)	5 (22)	6 (27)
Indukcja leczenia:				
• Dożylny RTX	• 107 (64,5)	• 107 (65,2)	-	-
• Dożylny cyklofosfamid	• 51 (30,7)	• 51 (31,1)		
• Doustny cyklofosfamid	• 8 (4,8)	• 6 (3,7)		
Wcześniejsze leczenie:				
• GKS	• 125 (75,3)	• 135 (82,3)	• 11 (50)	• 11 (48)
• RTX	• 1 (0,6)	• 4 (2,4)	• 0	• 0
• Cyklofosfamidem	• 4 (2,4)	• 2 (1,2)	• 0	• 0
• AZA, MTX lub MMF	• bd	• bd	• 3 (14)	• 2 (9)
GKS w okresie skriningu				
• Jakikolwiek, w tym:	• 125 (75,3)	• 135 (82,3)	-	-
o Dożylny	o 63 (38,0)	o 73 (44,5)		
o Doustny	o 99 (59,6)	o 113 (68,9)		
• Całkowita dawka równoważna prednizonowi, mg (SD)	• 907,3 (±1145,9) mg	• 978,0 (±1157,5) mg	-	-
• Dzienna dawka równoważna prednizonowi	• 64,8 (±81,9) mg	• 69,9 (±82,7) mg	-	-
AZA – azatiopryna, MMF – mykofenolan mofetylu, MTX – metotreksat, RTX - rytuksymab				

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę jakości włączonych badań według następujących skal i narzędzi: badania RCT – narzędzie RoB2, badania nierandomizowane – skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS), opracowania wtórne – AMSTAR 2. Ocenę poszczególnych badań wraz z komentarzem przedstawiono poniżej.

ID badania	Interwencja	Komparator	Punkt końcowy	Waga	Proces randomizacji	Odstąpienia od zaplanowanych interwencji	Brakujące dane wynikowe	Pomiar efektu	Selekcja raportowanych wyników	Ogólny błąd	
ADVOCATE	Awakopan	Prednison	Remisja	1	+	+	+	+	+	+	+
ADVOCATE	Awakopan	Prednison	Trwała remisja	1	+	+	+	+	+	+	+
CLEAR	Awakopan	Prednison	Wczesna remisja	1	+	+	+	+	+	+	+
CLEAR	Awakopan	Prednison	Odpowiedź na leczenie według BVAS	1	+	+	+	+	+	+	+
ADVOCATE	Awakopan	Prednison	Zmiana wskaźnika skumulowanej toksyczności glikokortykosteroidów (GTI-CWS)	1	+	+	+	+	+	+	+
ADVOCATE	Awakopan	Prednison	Zmiana łącznej oceny poprawy toksyczności glikokortykosteroidów (GTI-AIS)	1	+	+	+	+	+	+	+
CLEAR	Awakopan	Prednison	Remisja	1	+	+	+	+	+	+	+
ADVOCATE	Awakopan	Prednison	Zmiana eGFR w 12-26. tygodniu	1	+	+	+	+	+	+	+
CLEAR	Awakopan	Prednison	Zmiana eGFR w 12-26. tygodniu	1	+	+	+	+	+	+	+
ADVOCATE	Awakopan	Prednison	Zmiana eGFR w 52. tygodniu	1	+	+	+	+	+	+	+
ADVOCATE	Awakopan	Prednison	Zmiana wyniku VAS	1	+	+	+	+	+	+	+
ADVOCATE	Awakopan	Prednison	Zmiana wyniku w ankiecie SF-36 VAS w 52. tygodni	1	+	+	+	+	+	+	+
ADVOCATE	Awakopan	Prednison	Zmiana wyniku w ankiecie EQ-5D-5L VAS w 26. tygodniu	1	+	+	+	+	+	+	+
ADVOCATE	Awakopan	Prednison	Zmiana wyniku w ankiecie EQ-5D-5L VAS w 52. tygodniu	1	+	+	+	+	+	+	+

Rysunek 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego przeprowadzona przez wnioskodawcę wg narzędzia RoB2.

W przypadku wszystkich ocenianych punktów końcowych w obu uwzględnionych badaniach, uzyskano niskie ryzyko w zakresie popełnienia błędu systematycznego w każdej z kategorii, a co za tym idzie, niskie ryzyko ogólnego błędu.

Ponadto oceniono siłę dowodów zgodnie ze skalą GRADE, której wyniki przedstawiono w rozdz. 7 analizy wnioskodawcy.

Tabela 12. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań efektywności praktycznej.

Kategoria pytania	Pytanie	Assmann 2024	Gabilian 2021	Van Leeuwen 2023	Van Leeuwen 2024	Wood 2024	Zonozi 2024
Dobór pacjentów	Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik	*	*	*	*	*	*
	Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik	*	*	*	*	*	*
	W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?	*	*	*	*	*	*



	Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania	*	*	*	*	*	*
Czynniki zakłócające	Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	**	**	**	**	**	**
Ocena efektów zdrowotnych	Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?	*	*	*	*	*	*
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?	*	*	*	*	*	*
	Czy badany stan kliniczny oceniono u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?	-	*	*	*	-	-
Suma		8	9	9	9	8	8
<p>Legenda: Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części „Dobór pacjentów” oraz „Ocena efektów zdrowotnych”. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części „Czynniki zakłócające”.</p> <p>Wysoką jakość badania jest oznaczana gwiazdką dla każdego z pytań, z wyjątkiem pytań o czynniki zakłócające, za które można maksymalnie przyznać 2 gwiazdki. Brak gwiazdki oznacza niską jakość badania.</p>							

Oceny badań retrospektywnych wskazywały na ich wysoką wiarygodność według kryteriów dla badań nierandomizowanych.

Szczegółowa ocena jakości badań oraz opracowań wtórnych wnioskodawcy znajduje się w rozdz. 10 i 11 AKL wnioskodawcy.

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „W badaniu ADVOCATE występują ograniczenia związane z niesprecyzowanymi wynikami poszczególnych punktów końcowych. Drugorzędowe punkty końcowe na temat indeksów toksyczności glikokortykosteroidów (GTI-CWS i GTI-AIS) nie mają wartości wyjściowych, do których porównywane są wyniki z 26 tygodnia. Kolejny punkt skuteczności, zmiany eGFR jest raportowany tylko dla subpopulacji pacjentów z chorobami nerek.”

Uwaga Agencji: warto mieć na uwadze, że większy odsetek pacjentów (i w wyżej całkowitej dawce) w grupie prednizonu przyjmował GKS w okresie skriningu badania, niż w grupie awakopanu (tabela z charakterystyką pacjentów w rozdziale powyżej).

- „W badaniu CLEAR ograniczenia wynikają z mało licznych grup. Całe badanie włączało wyłącznie 67 pacjentów, 23 w grupie kontrolnej i po 22 w grupie awakopanu i prednizonu oraz awakopanu bez prednizonu. Taka ilość badanych zmniejsza wiarygodność oraz moc statystyczną. Natomiast punkty końcowe jakości życia związanego ze zdrowiem były raportowane w jeszcze zmniejszonej populacji niż wyjściowo, dlatego nie zostały uwzględnione w analizie skuteczności. Kolejne ograniczenia związane są z punktami końcowymi. Odpowiedź nerek oceniano w subpopulacji pacjentów z krwiomoczem i albuminurią na początku badania. Zmiany UACR, liczby czerwonych krwinek w moczu, MCP-1 w moczu do kreatyniny oraz białka C-reaktywnego przedstawione są za pomocą wyników, których nie można zanalizować statystycznie.”

Uwagi: w ramach analizy Agencji, przedstawiono dodatkowo wyniki dot. jakości życia z badania CLEAR.

- „W fazie podtrzymania metotreksat stosowany w skojarzeniu z glikokortykosteroidami uznawany jest za komparatora dla naszej interwencji. W badaniu ADVOCATE jedynie znikoma ilość pacjentów stosowała metotreksat w przypadku pogorszenia lub nawrotu choroby. W badaniu ADVOCATE pacjenci stosujący cyklofosfamid w fazie podtrzymania stosowali azatioprynę. Według danych z publikacji Pagnoux 2008 azatiopryna i metotreksat mają porównywalną skuteczność.”
- „W badaniach Assmann 2024, Wood 2024 oraz Zonozi 2024 ocena efektów zdrowotnych może zostać obniżona ze względu na różną liczbę pacjentów, którzy zostali ocenieni na początku obserwacji oraz tymi, którzy ukończyli badania (odpowiednio 30 vs 26, 50 vs 40 oraz 68 vs 92).”

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

Badanie CLEAR miało krótki czas leczenia i obserwacji – 12 tygodni, co dodatkowo (obok niewielkiej grupy pacjentów) ogranicza wnioskowanie z wyników badania.

Brak punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie lub długości okresu remisji choroby. Dodatkowo krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji, szczególnie w zakresie bezpieczeństwa.

**4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy****Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

- „Ze względu na heterogeniczność badań włączonych do analizy, przeprowadzono metaanalizy jedynie dla dwóch punktów końcowych, które różnią się okresem ich raportowania. Remisja w badaniu ADVOCATE była raportowana w 26. tygodniu, natomiast w badaniu CLEAR w 12. tygodniu. W przypadku punktu końcowego na temat zakresu zmiany wyniku wskaźnika eGFR zachodzi analogiczna sytuacja. Pozostałe dane dla poszczególnych badań przedstawiono w osobnych podrozdziałach. Heterogeniczność badań wynikała z ich konstrukcji. Badanie ADVOCATE było randomizowane, podwójnie zaślepione i kontrolowane placebo. Pacjentów przydzielono w stosunku 1: 1 do otrzymywania doustnego awakopanu w dawce 30 mg dwa razy na dobę lub doustnego prednizonu według schematu zmniejszania. Pierwszym pierwszorzędowym punktem końcowym była remisja, zdefiniowana jako 0 w skali Birmingham Vasculitis Activity Score w 26. tygodniu i brak stosowania glikokortykosteroidów w ciągu poprzednich 4 tygodni. Drugim pierwotnym punktem końcowym była trwała remisja, zdefiniowana jako remisja w 26 i 52 tygodniu.”
- „Badanie CLEAR było randomizowane, podwójnie zaślepione i kontrolowane placebo. Pacjenci byli przydzieleni do jeden z trzech grup: placebo i prednizon, zaczynając od dawki 60 mg na dobę (grupa kontrolna), awakopan (30 mg, dwa razy na dobę) i zmniejszona dawka prednizonu (20 mg na dobę) lub awakopan (30 mg, dwa razy dziennie) bez prednizonu. Pierwszorzędowym punktem skuteczności był odsetek pacjentów, u których osiągnięto zmniejszenie o 50% wartości wskaźnika Birmingham Vasculitis Activity Score do 12. tygodnia i brak pogorszenia w jakimkolwiek układzie narządów.”

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

Błąd w obliczeniach metaanalizy dla zmiany eGFR, w badaniu raportowano średnia±SEM (CLEAR) lub średnia±SE (ADVOCATE), natomiast w obliczeniach wnioskodawcy w obliczeniach prawdopodobnie użyto wartości SE/SEM w miejscu SD i dla obu badań wnioskowano o istotnej statystycznie różnicy. Na użycie nieprawidłowych wartości SD wskazują również wyniki raportowane w rejestrze badań klinicznych badania (NCT1363388). Obliczenia przeprowadzone przez Agencję zmieniają wnioskowanie dla badania CLEAR – różnica nie była istotna między grupami, jednak wynik metaanalizy dalej wskazuje na istotność statystyczną (obliczenia Agencji w programie Review Manager 5.4.1).

W AKL wnioskodawcy nie przedstawiono wyniku dla punktu końcowego dot. nawrotów choroby oraz komponentu psychicznego formularza oceny jakości życia SF-36 (pominięto wyniki z głównej części badania, przedstawiono wyniki komponentu psychicznego z analiz *post hoc*, rozdz. 4.4 i 4.5 AKL wnioskodawcy).

W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono informacji na temat progów istotności klinicznej (MCID) dla analizowanych punktów końcowych, oraz nie zawarto informacji o ich wyszukiwaniu.

**4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa****4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy****4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności****Remisja**

W zakresie osiągniętej remisji odsetek pacjentów zarówno w 12. (CLEAR) lub 26. tygodniu (ADVOCATE, punkt pierwszorzędowy), nie odnotowano różnic istotnych statycznie pomiędzy porównywanymi grupami w wynikach poszczególnych badań oraz metaanalizie (ze względu na heterogeniczność badań wyniki metaanaliz należy traktować z dużą ostrożnością).

W badaniu ADVOCATE remisję definiowano jako wynik BVAS wynoszący 0 i brak przyjmowania GKS w leczeniu zapalenia naczyń w ciągu 4 tygodni przed wizytą w 26. tygodniu. W badaniu CLEAR jako remisję w 12. tygodniu (z wyłączeniem pacjentów przyjmujących GKS).

Tabela 13. Liczba pacjentów z remisją w 12. lub 26. tyg. – metaanaliza

Badanie	Awakopan n/N (%)	Prednizon n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNTB
ADVOCATE (26 tyg.)	120/166 (72,3%)	115/164 (70,1%)	1,11 (0,69; 1,79), 0,6638	0,02 (-0,08; 0,12), 0,6637	-
CLEAR (12 tyg.)	7/21 (33,3%)	8/20 (40,0%)	0,75 (0,21; 2,68), 0,6581	-0,07 (-0,36; 0,23), 0,6573	-
Metaanaliza	127/187 (67,9%)	123/184 (66,8%)	1,06 (0,68; 1,66), 0,8010	0,01 (-0,08; 0,11), 0,7848	-

OR – iloraz szans (ang. odds ratio); RD – różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTB – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. numer needed to treat for an additional beneficial endpoint)  
Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.  
Badanie CLEAR – awakopan bez prednizonu vs PLC+prednizon

Trwałą remisję w badaniu ADVOCATE przyjęto jako remisję w 26. i 52. tygodniu oraz brak przyjmowania GKS przez 4 tygodnie przed 52. tygodniem (z wyłączeniem pacjentów, którzy uzyskali remisję w 26. tygodniu, ale później nastąpił nawrót choroby). W zakresie trwałej remisji odnotowano istotną statystycznie różnicę dla pacjentów stosujących awakopan (RD =0,11, p=0,04; NNTB=9,27).

W zakresie wczesnej remisji choroby w badaniu CLEAR, przyjętej jako remisja w 4. tygodniu, która utrzymała się do 12. tygodnia, nie odnotowano istotnej różnicy między grupami.

Tabela 14. Liczba pacjentów z remisją z trwałą (w 52. tyg.) lub wczesną remisją (do 12. tyg.)

Punkt końcowy (badanie)	Awakopan n/N (%)	Prednizon n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNTB (95%CI)
Trwała remisja (ADVOCATE)	109/166 (65,7%)	90/164 (54,9%)	<b>1,57 (1,01; 2,45), 0,0458</b>	<b>0,11 (0,00; 0,21), 0,0440</b>	<b>9,27 (4,70; 347,40)</b>
Wczesna remisja* (CLEAR)	6/21 (28,6%)	1/20 (5,0%)	7,60 (0,82; 70,16), 0,0737	0,24 (0,02; 0,45), 0,0321	-

OR – iloraz szans (ang. odds ratio); RD – różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTB – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. numer needed to treat for an additional beneficial endpoint)  
Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.  
\*remisja osiągnięta w 4 tyg. utrzymująca się do 12 tyg.  
Badanie CLEAR – awakopan bez prednizonu vs PLC+prednizon

## Odpowiedź na leczenie BVAS

W zakresie odpowiedzi na leczenie według BVAS w 12. tygodniu, definiowanej w badaniu CLEAR (punkt pierwszorzędowy w badaniu) jako odpowiedź na leczenie na podstawie zmniejszenia BVAS o co najmniej 50% w stosunku do wartości wyjściowej i braku pogorszenia w jakimkolwiek układzie ciała, odnotowano nieistotną statystycznie różnicę – awakopan 81% vs prednizon 70%, RD=0,11 (p=0,4175).

Tabela 15. Odpowiedź na leczenie wg BVAS, 12 tyg.

Badanie	Awakopan n/N (%)	Prednizon n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNTB
CLEAR	17/21 (81,0)	14/20 (70,0)	1,82 (0,43; 7,76), 0,4175	0,11 (-0,15; 0,37), 0,4123	-

OR – iloraz szans (ang. odds ratio); RD – różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTB – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. numer needed to treat for an additional beneficial endpoint)  
Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.  
Interwencje z badania CLEAR – awakopan bez prednizonu vs PLC+prednizon

BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score) obejmuje ocenę aktywności choroby w 9 układach narządów, mieści się w zakresie od 0 do 63, przy czym wyższe wyniki wskazują na większe zajęcie narządów.

## Toksyczność GKS

W zakresie zmiany GTI-CWS odnotowano istotną statystycznie redukcję toksyczności w 26. tygodniu przy zastosowaniu awakopanu: -16,9 (-26,32; -7,48) punktów w skali GTI-CWS. Wskaźnik skumulowanej toksyczności glikokortykosteroidów GTI-CWS mieści się w zakresie od 0 do 410, przy czym wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie działań toksycznych.

W zakresie zmiany łącznej oceny poprawy toksyczności GKS w 26. tygodniu (GTI-AIS, wskaźnik mieści się w zakresie od -317 do 410, przy czym wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie skutków toksycznych),

odnotowano istotnie statystyczną różnicę w redukcji toksyczności przy stosowaniu awakopanu w porównaniu do prednizonu: -12,2 (-21,90; -2,50) punktów.

Tabela 16. Ocena toksyczności GKS w 26. tyg.– badanie ADVOCATE

Punkt końcowy (badanie)	Awakopan		Prednizon		Różnica, MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (SEM)	N	Średnia (SEM)		
GTI-CWS	154	39,7 (3,43)	153	56,6 (3,45)	-16,9 (-26,32; -7,48)	0,0005
GTI-AIS	154	11,2 (3,48)	153	23,4 (3,5)	-12,2 (-21,90; -2,50)	0,0143

MD – średnia różnica (ang. mean difference) pomiędzy grupami; SE/SEM – błąd standardowy /średniej (ang. standard error/ of mean); GTI-CWS – zmiana wskaźnika skumulowanej toksyczności GKS (ang. The Glucocorticoid Toxicity Index Cumulative Worsening Score), GTI-AIS – zmiana łącznej oceny poprawy toksyczności GKS (ang. The Glucocorticoid Toxicity Index Aggregate Improvement Score)

Na podstawie analiz w publikacji Stone 2022 autorzy wnioskuje o wsparciu koncepcji przyjęcia proggu 10 pkt w skali GTI jako MCID (założenie testowano na badaniu ADVOCATE). Również w publikacji Scherbacher 2024 u chorych z AAV przyjęto jako próg MCID dla GTI wartość 10 pkt.

### Zmiana eGFR

W badaniu ADVOCATE w zakresie zmiany wyniku wskaźnika eGFR w 52. tygodniu, definiowanego jako szacunkowy stopień przesączania kłębuszkowego w 52. tygodniu, odnotowano istotną statystycznie różnicę przy zastosowaniu awakopanu, tj.: 3,2 (0,43; 5,97) ml/min). Różnica była również istotna w 26. tygodniu obserwacji, MD=2,90 (95% CI: 0,03; 5,77) – obliczenia Agencji.

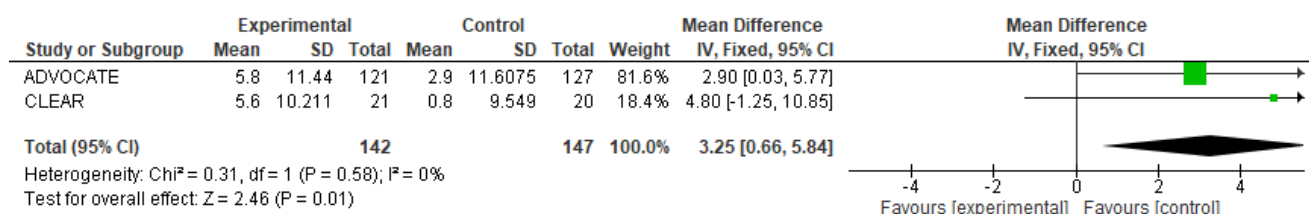
W obliczeniach Agencji dla zmiany eGFR w 12. (CLEAR) lub 26. tygodniu (ADVOCATE) metaanaliza wskazała na istotną różnicę między ocenianymi grupami, jednak wyniki metaanalizy należy traktować z ostrożnością, ze względu na heterogeniczność badań.

W metaanalizie obliczenia wnioskodawcy zawierają błąd, szczegółowo opisano w ograniczeniach analizy wskazane przez Agencję, rozdz. 4.1.4. niniejszej analizy. Błąd skutkuje zmianą wnioskowania nt. istotności zmiany w 12 tyg. badania CLEAR, której to różnica w obliczeniach Agencji nie jest istotna między grupami (wynik zmienia się również w metaanalizie, jednak bez zmiany wnioskowania o IS).

Tabela 17. Zmiana eGFR w 12 tyg. (CLEAR) oraz 26 i 52 tyg. (ADVOCATE) – obliczenia Agencji

Badanie	Awakopan		Prednizon		Różnica <sup>^</sup> , MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (SEM) [SD]	N	Średnia (SEM) [SD]		
<b>Zmiana eGFR w 12.-26. tygodniu</b>						
ADVOCATE	121	5,8 (1,04) [11,44] <sup>^</sup>	127	2,9 (1,03) [11,61] <sup>^</sup>	2,90 (0,03; 5,77)	-
CLEAR	21	5,6 (2,3) [10,211] <sup>*</sup>	20	0,8 (2,2) [9,549] <sup>*</sup>	4,80 (-1,25; 10,85)	-
Metaanaliza					3,25 (0,66; 5,84)	0,01
<b>Zmiana eGFR w 52. tygodniu</b>						
ADVOCATE <sup>a</sup>	119	7,3 (1)	125	4,1 (1)	3,2 (0,43; 5,97)	0,0245

MD – średnia różnica (ang. mean difference) pomiędzy grupami; SD - odchylenie standardowe (ang. standard deviation); SE/SEM – błąd standardowy /średniej (ang. standard error/ of mean);  
Interwencje z badania CLEAR – awakopan bez prednizonu vs PLC+prednizon. W badaniu ADVOCATE eGFR oceniano w populacji pacjentów z chorobą nerek na początku badania na podstawie BVAS  
<sup>\*</sup>na podstawie NCT1363388 dla badania CLEAR; <sup>^</sup>obliczenia Agencji (Review Manager 5.4.1); <sup>a</sup> Jayne 2021



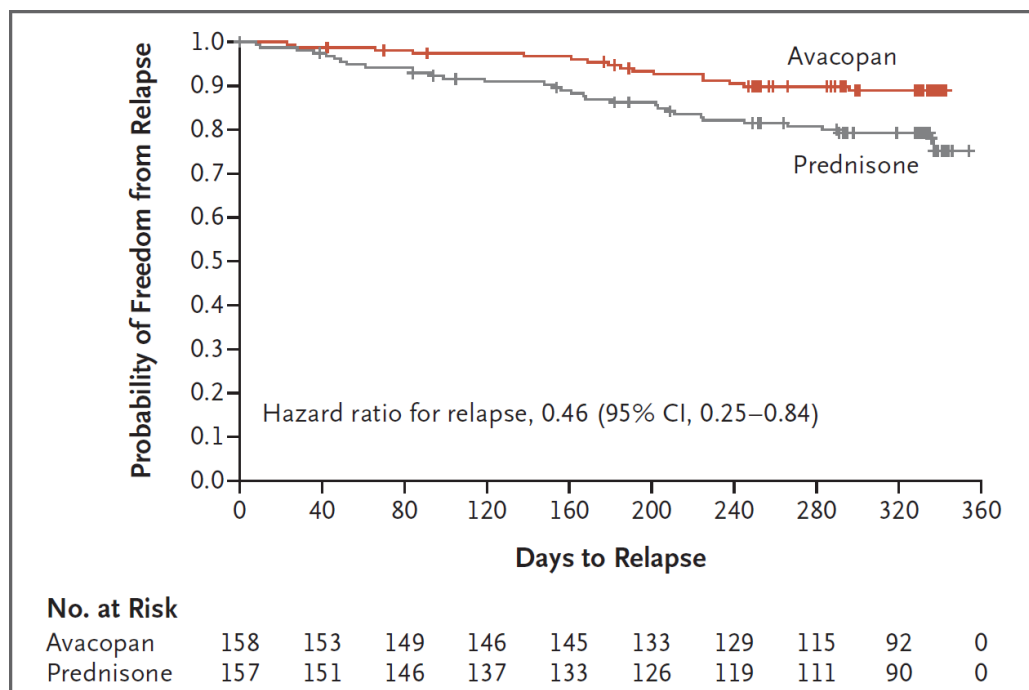
Rysunek 4. Zmiana eGFR w 12 tyg. (CLEAR) i 26 tyg. (ADVOCATE) – obliczenia Agencji

## Nawrót

Nawroty choroby w 52 tyg. obserwacji miało łącznie 16 ze 158 pacjentów (10,1%) w grupie otrzymującej awakopan i 33 ze 157 pacjentów (21,0%) w grupie otrzymującej prednizon (współczynnik ryzyka nawrotu po remisji awakopan vs. prednizon wyniósł 0,46 (95% CI, 0,25 do 0,84)).

Tabela 18. Nawrót choroby w 52 tyg. (ADVOCATE)

Badanie	Awakopan n/N (%)	Prednizon n/N (%)	HR (95%CI)
ADVOCATE	16/158 (10,1)	33/157 (21,0)	0,46 (0,25; 0,84)



Rysunek 5. Czas do nawrotu choroby (wykres Kaplan-Maier, Jayne 2021)

## Jakość życia

W badaniu ADVOCATE w zakresie zmiany wyniku w ankiecie EQ-5D-5L VAS w 52. tygodniu (zakres punktacji: 0 – 100, wyższe wyniki wskazują na lepszą jakość życia), odnotowano istotną statystycznie różnicę przy zastosowaniu awakopanu tj: 5,9 (2,02; 9,78) punktów. Również wynik komponentu fizycznego w formularzu SF-36 (wersja 2, wyższe wyniki wskazują na lepszą jakość życia) był istotnie wyższy w grupie awakopanu zarówno w 26. jak i 52. tygodniu (o odpowiednio 3,11 pkt i 2,35 pkt). Wyniki komponentu psychicznego formularza SF-36 oraz wyniki jakości życia w obu formularzy w badaniu CLEAR nie różniły się istotnie między grupami. Należy mieć na uwadze, że w badaniu CLEAR pomiary były dostępne tylko dla ok. połowy pacjentów.

Tabela 19. Zmiana jakości życia związanej ze zdrowiem wg Medical Outcomes Survey Short Form-36 (SF-36) oraz EuroQoL-5D-5L (EQ-5D-5L)

Badanie	Awakopan		Prednizon		Różnica, MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (SEM)	N	Średnia (SEM)		
<b>SF-36 – komponent fizyczny</b>						
CLEAR* ^ 12 tyg.	7	4,863 (2,415)	10	5,383 (2,694)	-0,52 (-7,61; 6,57)	0,89
ADVOCATE 26 tyg.	153	4,45 (0,73)	147	1,34 (0,74)	<b>3,11 (1,07; 5,15)</b>	<b>0,0030</b>
ADVOCATE 52 tyg.	147	4,98 (0,74)	144	2,63 (0,75)	<b>2,35 (0,28; 4,42)</b>	<b>0,0265</b>
<b>SF-36 – komponent psychiczny^</b>						
CLEAR* 12 tyg.	7	2,197 (1,066)	10	-0,766 (3,888)	2,96 (-4,93; 10,86)	0,54
ADVOCATE ^ 26 tyg.	154	4,85 (0,83)	147	3,27 (0,84)	1,58 (-0,61; 3,77)	0,18



<b>ADVOCATE<sup>a</sup></b> <b>52 tyg.</b>	148	6,39 (0,84)	144	4,69 (0,85)	1,70 (-0,52; 3,92)	0,15
<b>EQ-5D-5L VAS</b>						
<b>CLEAR<sup>* ^</sup></b> <b>12 tyg.</b>	7	4,0 (4,69)	9	-3,3 (13,23)	7,3 (-20,21; 34,81)	0,65
<b>ADVOCATE</b> <b>26 tyg.</b>	153	9,1 (1,4)	150	5,5 (1,4)	3,6 (-0,28; 7,48)	0,0700
<b>ADVOCATE</b> <b>52 tyg.</b>	149	13,0 (1,4)	146	7,1 (1,4)	<b>5,9 (2,02; 9,78)</b>	<b>0,0031</b>
MD – średnia różnica (ang. mean difference) pomiędzy grupami; SEM – błąd standardowy średniej (ang. standard error of mean); *na podstawie NCT1363388 dla badania CLEAR; ^obliczenia Agencji (Review Manager 5.4.1), <sup>a</sup> suplement do publikacji Jayne 2021						

We włączonej przez wnioskodawcę publikacji Strand 2023 z analizą *post hoc*, powołując się m.in. na Walsh 2020 i Strand 2011 (OMERACT 10 – *Outcome Measures in Rheumatology*) jako próg MCID przyjęło 2,5 pkt różnicy dla komponentów psychicznego i fizycznego SF-36 oraz 5 pkt dla EQ-5D VAS (5 pkt przyjęło też dla poszczególnych domen kwestionariusza SF-36 - nie analizowane w ramach AKL wnioskodawcy). W publikacji Walsh 2011 analizowano jakość życia związana ze zdrowiem u pacjentów ze świeżo zdiagnozowanym AAV, z użyciem kwestionariusza SF-36 (komponenty psychiczny i fizyczny), gdzie wskazano na różnicę 5 pkt. jako ogólnie przyjętą wartość MCID.

Szczegółowe zebrane dane dot. Skuteczności i bezpieczeństwa, w tym z badań *post-hoc* znajdują się w rozdz. 4 i aneksie 14 analizy wnioskodawcy.

### Badania efektywności praktycznej

Assmann 2024 (abstrakt, I. pacj. – 30) – U 12 z 26 pacjentów po 26. tyg. obserwacji zaprzestano stosowania GKS. U trzech pacjentów przerwano stosowanie awakopanu. Autorzy konkludują, że wyniki terapii skojarzonej awakopaniem z RTX i cyklofosfamidem są obiecujące w badanej populacji.

Gabilan 2021 (publikacja typu „research letter”, I. pacj. – 9) – Remisję (BVAS = 0) w 12. miesiącu raportowano u ośmiu pacjentów. Wystąpiło 1 poważne zdarzenie niepożądane (zakażenie dróg moczowych). Wnioskowano, że awakopan plus rytuksymab prowadzi do wysokiego wskaźnika remisji AAV i pozwala na rezygnację z GC.

van Leeuwen 2022 (publikacja typu „research letter”, I. pacj. – 8) – U wszystkich pacjentów osiągnięto remisję ciągu 6. miesięcy (BVAS = 0), u jednego pacjenta wystąpiło poważne zaostrzenie choroby. Zaprzestanie stosowanie prednizonu miało miejsce u 5, a zmniejszenie do niskiej dawki u trzech pacjentów.

van Leeuwen 2023 (publikacja typu „research letter”, I. pacj. – 30) – U ośmiu pacjentów (27%) raportowano 24 zdarzenia niepożądane, w tym 15 poważnych (u pięciu pacjentów). U dwóch pacjentów wystąpiło sześć zdarzeń rozpatrywanych jako związane z leczeniem awakopaniem. Wnioskowano o podobnym profilu bezpieczeństwa w porównaniu z badaniem klinicznym.

Wood 2024 (abstrakt, I. pacj. – 50) – Odpowiedź kliniczną zdefiniowaną jako BVAS ≤3 oraz dawkę prednizonu ≤5 mg/dobę lub równoważną, którą raportowano u 58% pacj. spośród 24 z danymi dostępnymi dla 6 mies. Stosowanie awakopanu w praktyce tuż po jego dopuszczeniu do obrotu różniło się od badania ADVOCATE: więcej pacjentów miało niski eGFR, leczenie rozpoczynano później, częściej łączono je z innymi lekami immunosupresyjnymi i stosowano różne protokoły GC. Rzadziej obserwowano całkowitą remisję, ale niekompletna remisja nie wydawała się prowadzić do przepisywania przez klinicystów dodatkowej immunosupresji lub zgonów z powodu zapalenia naczyń w okresie obserwacji

Zonozzi 2024 (publikacja pełnotekstowa, I. pacj. – 92) – Główną miarą wyników była remisja kliniczna po 26 i 52 tygodniach, która została zdefiniowana przez lekarza prowadzącego jako brak oznak lub objawów aktywności zapalenia naczyń i dawka prednizonu ≤5 mg/d. Awakopan stosowano u pacjentów, którzy byli wykluczeni z badania ADVOCATE, w tym u osób z zaawansowaną chorobą nerek, na terapii nerkozastępczej oraz u tych, którzy otrzymali PLEX. Zaobserwowano wysokie wskaźniki remisji w rzeczywistych warunkach klinicznych (61/68 pacj. w 26 tyg. i 32/38 pacj. w 52. tyg.). Badanie wykazało również dużą zmienność w stosowaniu steroidów w połączeniu z awakopaniem, co odróżnia je od protokołu badania ADVOCATE. Zauważono także istotne opóźnienia w rozpoczynaniu terapii awakopaniem, jednak ogólny profil bezpieczeństwa leku oceniono jako akceptowalny.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W większości przedstawionych zdarzeń niepożądanych różnice między ocenianymi interwencjami nie były istotne statystycznie. Istotną różnicę raportowano dla punktu końcowego dotyczącego jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych potencjalnie związanych z GKS zarówno w badaniu ADVOCATE (RD=-0,14, p0,003; NNTB=7) jak i metaanalizie (RD=-0,14, p=0,002; NNTB=7) – w badaniu CLEAR różnica nie była istotna.

Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane

Badanie	Awakopan n/N (%)	Prednizon n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNTB (95% CI)
<b>Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane</b>					
ADVOCATE	164/166 (98,8%)	161/164 (98,2%)	1,53 (0,25; 9,27), 0,6448	0,01 (-0,02; 0,03), 0,643	-
CLEAR	21/22 (95,5%)	21/23 (91,3%)	2,00 (0,17; 23,78), 0,5831	0,04 (-0,10; 0,19), 0,573	-
Metaanaliza	185/188 (98,4%)	182/187 (97,3%)	1,68 (0,39; 7,20), 0,4866	0,01 (-0,02; 0,03), 0,478	-
<b>Jakiegokolwiek poważne zdarzenie niepożądane</b>					
ADVOCATE	70/166 (42,2%)	74/164 (45,1%)	0,89 (0,57; 1,37), 0,5887	-0,03 (-0,14; 0,08), 0,588	-
CLEAR	8/22 (36,4%)	4/23 (17,4%)	2,71 (0,68; 10,84), 0,1575	0,19 (-0,06; 0,44), 0,143	-
Metaanaliza	78/188 (41,4%)	78/187 (41,7%)	1,27 (0,46; 3,53), 0,6481	0,05 (-0,16; 0,26), 0,643	-
<b>Zgon</b>					
ADVOCATE	2/166 (1,2%)	4/164 (2,4%)	0,49 (0,09; 2,70), 0,4110	-0,01 (-0,04; 0,02), 0,402	-
CLEAR	0/22 (0,0%)	0/23 (0,0%)	-	0,00 (-0,08; 0,08), 1,000	-
Metaanaliza	2/188	4/187	-	-0,01 (-0,04; 0,02), 0,429	-
<b>Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z GKS</b>					
ADVOCATE	110/166 (66,3%)	132/164 (80,5%)	0,48 (0,29; 0,79), 0,0038	<b>-0,14 (-0,24; -0,05), 0,003</b>	<b>7,03 (4,23; 20,77) NNTB</b>
CLEAR	11/22 (50,0%)	15/23 (65,2%)	0,53 (0,16; 1,77), 0,3037	-0,15 (-0,44; 0,13), 0,296	-
Metaanaliza	121/188	147/187	0,48 (0,30; 0,77), 0,0022	<b>-0,14 (-0,23; -0,05), 0,002</b>	<b>6,98 (4,30; 18,57) NNTB</b>
<b>Zdarzenie niepożądane zagrażające życiu</b>					
ADVOCATE	8/166 (4,8%)	14/164 (8,5%)	0,54 (0,22; 1,33), 0,1814	-0,04 (-0,09; 0,02), 0,175	-
<b>Jakiegokolwiek poważne zdarzenie związane z zaostrzeniem zapalenia naczyń</b>					
ADVOCATE	17/166 (10,2%)	23/164 (14,0%)	0,70 (0,36; 1,36), 0,2941	-0,04 (-0,11; 0,03), 0,292	-
<b>Przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego</b>					
ADVOCATE	26/166 (15,7%)	29/164 (17,7%)	0,86 (0,48; 1,54), 0,6226	-0,02 (-0,10; 0,06), 0,622	-
<b>Jakakolwiek infekcja</b>					
ADVOCATE	113/166 (68,1%)	124/164 (75,6%)	0,69 (0,42; 1,12), 0,1290	-0,08 (-0,17; 0,02), 0,127	-
<b>Jakakolwiek poważna infekcja</b>					
ADVOCATE	22/166 (13,3%)	25/164 (15,2%)	0,85 (0,46; 1,58), 0,6051	-0,02 (-0,10; 0,06), 0,605	-
OR – iloraz szans (ang. odds ratio); RD – różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTB – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. numer needed to treat for an additional beneficial endpoint) Badanie CLEAR – awakopan bez prednizonu vs PLC+prednizon					

Szczegółowe dane nt. bezpieczeństwa w prezentowanych badaniach znajdują się w AKL wnioskodawcy na str. 113 (tab. 59.).

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Wyniki dodatkowych badań odnalezionych przez Agencję (wymienione w rozdz. 4.1.2. niniejszej analizy) zostały uwzględnione w materiałach wnioskodawcy w ramach uzupełnień analiz HTA.

#### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

##### Najczęściej występujące działania niepożądane wg ChPL Tavneos

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są: nudności (23,5%), ból głowy (20,5%), spadek liczby krwinek białych (18,7%), zakażenie górnych dróg oddechowych (14,5%), biegunka (15,1%), wymioty (15,1%) oraz zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (15,1%).

Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi są zaburzenia czynności wątroby (5,4%) oraz zapalenie płuc (4,8%).

##### Ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania wg ChPL Tavneos (wybrane)

###### Hepatotoksyczność

U pacjentów otrzymujących awakopan w skojarzeniu z cyklofosfamidem (a następnie azatiopryną lub mykofenolanem) lub rytuksymabem, oraz trimetoprimem i sulfametoksazolem obserwowano ciężkie działania niepożądane w postaci podwyższonej aktywności aminotransferaz wątrobowych oraz wzrostu stężenia bilirubiny całkowitej. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano polekowe uszkodzenie wątroby i zespół zanikających przewodów żółciowych (ang. *vanishing bile duct syndrome*, VBDS), w tym przypadki zakończone zgonem.

Należy unikać stosowania awakopanu u pacjentów z objawami przedmiotowymi choroby wątroby, takimi jak podwyższona aktywność AST, ALT, fosfatazy alkalicznej (ALP) lub stężenie bilirubiny całkowitej  $>3 \times$  GGN.

Przed rozpoczęciem leczenia należy oznaczyć aktywność transaminaz wątrobowych oraz stężenie bilirubiny całkowitej.

Należy monitorować pacjentów pod kątem podwyższenia aktywności transaminaz wątrobowych oraz stężenia bilirubiny całkowitej, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi oraz jako część rutynowej kontroli wynikającej z choroby zasadniczej pacjenta.

###### Krew i układ immunologiczny

Przed rozpoczęciem leczenia należy oznaczyć liczbę białych krwinek (WBC), a następnie monitorować pacjentów zgodnie ze wskazaniami klinicznymi oraz jako część rutynowej kontroli wynikającej z choroby zasadniczej pacjenta.

Nie wolno rozpoczynać leczenia awakopaniem, jeśli wartość WBC jest mniejsza niż  $<3,5 \times 10^9/l$  lub liczba neutrofilów jest mniejsza niż  $1,5 \times 10^9/l$ , lub liczba limfocytów jest mniejsza niż  $<0,5 \times 10^9/l$ .

Pacjentów otrzymujących awakopan należy poinstruować, aby niezwłocznie zgłaszali wszelkie objawy zakażenia, niespodziewane zasinienia, krwawienie oraz wszelkie inne objawy świadczące o zaburzeniu czynności szpiku kostnego.

###### Ciężkie zakażenia

U pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone GPA lub MPA, w tym awakopan w skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem, zgłaszano ciężkie zakażenia.

Pacjentów należy ocenić pod kątem występowania wszelkich poważnych zakażeń.

Awakopan nie był badany u pacjentów z zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B, wirusem zapalenia wątroby typu C lub ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). Przed leczeniem i w trakcie leczenia pacjenci muszą powiadomić lekarza o rozpoznaniu gruźlicy, wirusowego zapalenia wątroby typu B, wirusowego zapalenia wątroby typu C lub zakażeniu wirusem HIV.

Należy być ostrożnym podczas leczenia pacjentów z gruźlicą, wirusowym zapaleniem wątroby typu B, wirusowym zapaleniem wątroby typu C lub zakażeniem wirusem HIV w wywiadzie.

Awakopan nie hamuje tworzenia się kompleksu atakującego błonę (C5b-9) ani końcowego etapu aktywacji układu dopełniacza (TCC). W programie klinicznym dotyczącym awakopanu nie zidentyfikowano żadnego przypadku zakażenia *Neisseria meningitidis*. Pacjentów leczonych z powodu zapalenia naczyń związanego z ANCA należy monitorować zgodnie ze standardową praktyką w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia *Neisseria*.

###### Profilaktyka zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii*

Zaleca się profilaktykę zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii* u dorosłych pacjentów z GPA lub MPA w trakcie leczenia awakopaniem, zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi praktyki klinicznej.

###### Obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów otrzymujących awakopan zgłaszano obrzęk naczynioruchowy. Pacjenci muszą powiadomić lekarza, jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy, takie jak obrzęk twarzy, warg lub języka, ucisk w gardle lub trudności w oddychaniu. W przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego należy wstrzymać stosowanie awakopanu.



### Choroby serca

Pacjenci z GPA lub MPA są w grupie ryzyka wystąpienia chorób serca, takich jak zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca oraz zapalenie naczyń krwionośnych serca. U pacjentów leczonych awakopaniem zgłaszano ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) w postaci chorób serca. Schemat leczenia oparty na skojarzeniu cyklofosfamidu, a następnie azatiopryny może zwiększać ryzyko wystąpienia chorób serca (w porównaniu do schematu opartego na skojarzeniu z rytuksymabem).

### **Komunikaty dot. bezpieczeństwa**

Na stronach EMA, URPL i FDA nie odnaleziono komunikatów i ostrzeżeń dotyczących innych zdarzeń niż wskazane w ChPL Tavneos.

## **4.3. Komentarz Agencji**

Włączone do analizy klinicznej badania wtórne spełniające kryteria przeglądów systematycznych bazowały głównie na tych samych badaniach co uwzględnione w analizie wnioskodawcy. Jedynie w publikacji Schrimmer 2023 uwzględniono dodatkowe badanie „CLASSIC” w którym oceniano bezpieczeństwo, a w obu badanych grupach stosowano awakopan.

Badania CLEAR i ADVOCATE mimo, że były randomizowane, podwójnie zaślepione i kontrolowane placebo, były heterogeniczne, m.in. pod względem okresu obserwacji i punktów czasowych raportowanych punktów końcowych (przykładowo ocena remisji w badaniu CLEAR miała miejsce w 12. tyg. a w badaniu ADVOCATE w 26. tyg. – tj. ponad dwukrotnie dłuższy okres). Przedstawiono metaanalizę jedynie dla kilku spośród ocenianych punktów końcowych – osiągnięcia remisji choroby, zmiany eGFR oraz dla niektórych punktów dotyczących zdarzeń niepożądanych. Dodatkowo, w badaniu ADVOCATE eGFR nie był raportowany dla wszystkich pacjentów, a jedynie dla pacjentów z chorobami nerek. Glikokortykosteroidy były stosowane również przez pacjentów z ramienia awakopanu (w badaniu ADVOCATE średnia dzienna dawka stanowiła 1/3 dawki przyjmowanej przez pacjentów z ramienia prednizonu), dodatkowe stosowanie GKS było częstsze w grupie prednizonu. Czynnikiem ograniczającym wiarygodność w dużym stopniu w badaniu CLEAR była liczebność grup – było to ok 20 pacjentów w każdej z grup, a dodatkowo dla jakości życia związanej ze zdrowiem raportowano u niespełna połowy pacjentów. W analizach wnioskodawcy nie odniesiono się do wartości MCID, tj. minimalnej różnicy istotnej klinicznie, co utrudnia ocenę wyników.

Okres obserwacji w badaniach był niewystarczający względem oceny trwałości efektów zdrowotnych, w szczególności utrzymania remisji. Dodatkowo krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie efektywności kosztowej stosowania w Polsce produktu leczniczego Tavneos, preparatu zawierającego substancję czynną awakopan, w postaci kapsułek twardych, w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, czynną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń lub mikroskopowym zapaleniem naczyń, w skojarzeniu z cyklofosfamidem lub rytuksymabem.

##### Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności (CUA) oraz analiza kosztów-efektywności (CEA).

##### Porównywane interwencje

Za komparator dla terapii awakopanem (AVA) przyjęto najlepszą terapię standardową (SoC, ang. *standard of care*) złożoną z leczenia rytuksymabem (RTX), cyklofosfamidem (CYC) w indukcji, azatiopryną/metotreksatem/rytuksymabem w remisji oraz glikokortykoidami w obu fazach leczenia. W modelu, celem porównania, ramię komparatora stanowią glikokortykoidy (GSK/GC), które są „zastępowane” stosowaniem awakopanu.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent).

##### Horyzont czasowy

Uwzględniono dożywotni horyzont czasowy analizy.

Przedstawiono dodatkowe scenariusze analizy w horyzoncie 5-, 10- oraz 20-letnim.

##### Dyskontowanie

Przyjęto roczną stopę dyskontowania kosztów w wysokości 5% oraz stopę dyskontowania efektów zdrowotnych w wysokości 3,5%.

##### Model elektroniczny

Wnioskodawca dla celów oceny ekonomicznej wykorzystał model globalny stworzony *de novo* dla analizowanej technologii, który zbudowano w środowisku Microsoft Excel z użyciem narzędzi VBA i zaadaptowano do warunków polskich.

Do szacowania efektów zdrowotnych i kosztów wykorzystano model Markowa, w którym efekty zdrowotne i koszty szacowane są na podstawie macierzy przejść pomiędzy stanami zdrowia:

- aktywna choroba (stan początkowy);
- remisja;
- nawrót choroby – z możliwością reindukcji (max. dwukrotnej);
- krańcowa niewydolność nerek (ESRD, ang. *end-stage renal disease*);
- zgon.

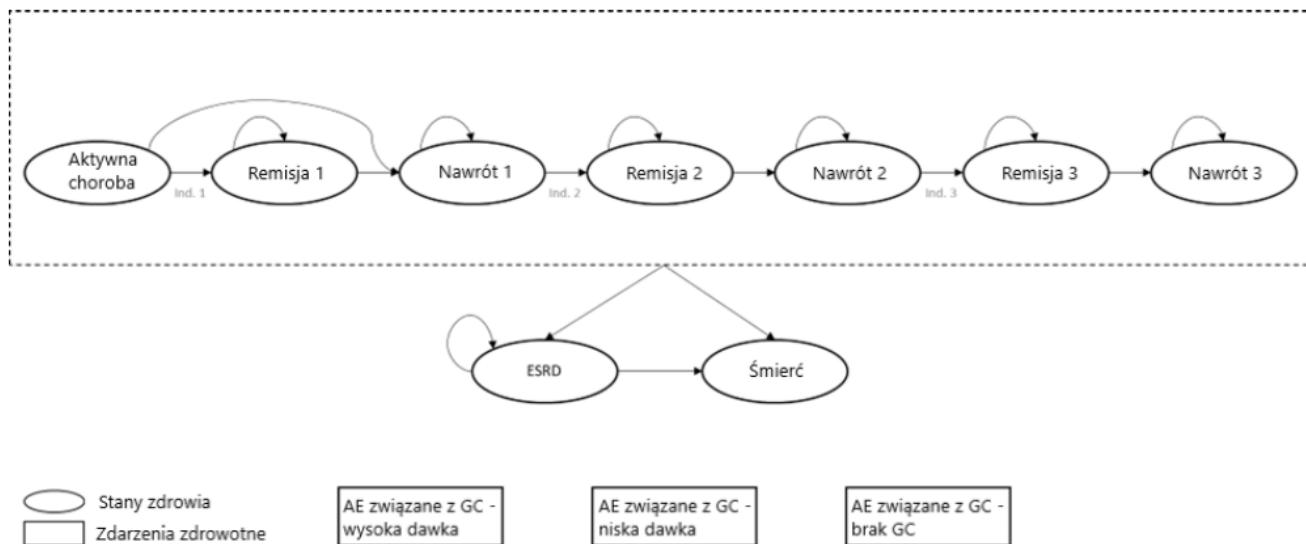
W ramach stanów remisji i nawrotów uwzględniono dodatkowo stany tunelowe, w których śledzone jest uzyskanie stanu remisji – pacjenci mają czas 6 cykli na osiągnięcie remisji a chorzy, którzy osiągną remisję wcześniej mogą wrócić na terapię dopiero po ukończeniu 6 cykli terapii indukującej. Wprowadzone stany tunelowe uzasadniono różnym kosztem terapii.

Przebieg modelu rozpoczyna się od stanu *Aktywna choroba*, gdzie pacjenci rozpoczynają pierwszą terapię indukującą trwającą 6 cykli. W przypadku stwierdzenia odpowiedzi na leczenie chory pozostaje w stanie *Remisja 1*. W przypadku nawrotu możliwy jest ponowny kurs indukujący (trwający max. 6 cykli), Chorzy niereagujący na terapię pozostają w stanie tunelowym *Nawrót 1.7* lub *Nawrót 2.7*. W stanie *Nawrót 1* mogą

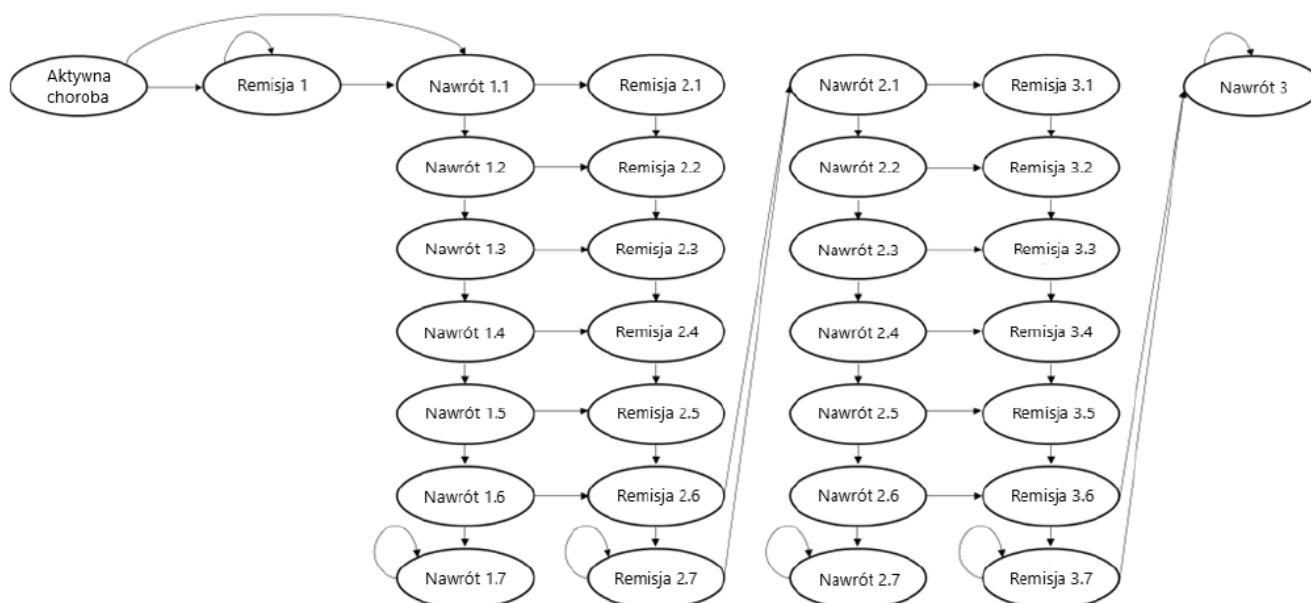
znaleźć się również chorzy niereagujący na pierwotny kurs indukujący. Po osiągnięciu maksymalnej liczby terapii indukujących chory bez remisji pozostaje w stanie *Nawrót 3* do końca horyzontu analizy.

W modelu w każdym momencie możliwe jest także przejście pacjenta do stanu krańcowej niewydolności nerek (*ESRD*) lub zgonu (*Śmierć*, stan pochłaniający). Dla każdego cyklu równoległe naliczane są również wyniki zdrowotne i koszty związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych (*AE związane z GC*).

Schemat modelu wnioskodawcy przedstawiono na poniższych rysunkach.



Rysunek 6. Schemat podstawowy modelu Markowa wnioskodawcy (AE wnioskodawcy)



Rysunek 7. Schemat modelu wnioskodawcy - stany tunelowe (AE wnioskodawcy)

Efekt kliniczny, rozumiany jako QALY, szacowany jest głównie z uwzględnieniem:

- utrzymania remisji choroby (utrzymania BVAS=0) bez kortykosteroidów przez 4 tyg. po indukcji remisji;
- uniknięcie zdarzeń niepożądanych, w szczególności zakażeń;
- uniknięcie postępu niewydolności nerek ( $eGFR < 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ) i jej skutków.

Cykl w modelu trwa cztery tygodnie.

Uwzględniono korektę połowy cyklu (o której w AE wnioskodawcy nie wspomniano).

Leczenie indukujące trwa 6 cykli, następnie w analizie podstawowej przyjęto kontynuację terapią awakopaniem przez kolejne 7 cykli (w AE wskazano 8 cykli [str. 18], co nie jest zbieżne z informacjami zawartymi w modelu – łączny czas terapii podstawowej to 13 cykli [1 rok]). W analizie wrażliwości uwzględniono dłuższe horyzonty terapii (maks. 48 miesięcy [53 cykli] terapii podtrzymującej).

Szczegółowy opis modelu przedstawiono w rozdziale 2.2. AE wnioskodawcy.

Ograniczenia dotyczące struktury modelu przedstawiono w rozdziale 5.3.1. niniejszej AWA.

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Charakterystyka pacjentów

W analizie podstawowej charakterystykę początkową pacjentów, w szczególności wiek, masa i powierzchnia ciała określono na podstawie badania ADVOCATE.

Tabela 21. Charakterystyka populacji docelowej w modelu (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Dane początkowe
Wiek [w latach]	60,0
Masa ciała [kg]	77,1
Średnia powierzchnia ciała [m <sup>2</sup> ]	1,92

Ograniczenia dotyczące charakterystyki populacji przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

#### Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną określono na podstawie wyników przeprowadzonej analizy klinicznej, w szczególności badań: *ADVOCATE* i *CPRD*.

#### Macierz przejść między stanem remisji i nawrotem

- Macierz przejść określono na podstawie:
  - danych z badania *ADVOCATE* (*ADVOCATE CSR*);
  - danych z raportu *CPRD* (*PHMR*).

Po okresie dostępnych danych (60 tyg.) zakłada się efekt zanikania leczenia – domyślnie wynosi on 5 tygodni (dwa cykle). W kolejnych cyklach efekt terapii jest tożsamy w obu ramionach.

Tabela 22. Parametryzacja modelu – macierz przejść między stanami choroby i remisji (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie		Awakopan		Rytuksymab/Cyklofosfamid	
<b>Badanie ADVOCATE (ADVOCATE CSR)</b>					
Wskaźnik remisji, %	Po 26 tyg.	72,3%		70,1%	
	Po 52 tyg.	65,7%		54,9%	
Częstość nawrotów między 26 a 52 tyg. modelu, n/cykl		0,015		0,038	
Prawdopodobieństwo przejścia, n/cykl	AD/nawrót -> remisja	0,179		0,170	
	Remisja -> nawrót, pierwsze 12 mies.	0,015		0,038	
	Remisja -> nawrót, tygodnie 52-60	0,025		0,038	
	Remisja -> nawrót, tygodnie 61-64*	0,031		0,038	
	Remisja -> nawrót, tygodnie 65-104	0,037		0,038	
	Remisja -> nawrót, tygodnie 105+	0,008		0,008	
<b>Raport CPRD (PHMR)</b>					
Zużycie GC (Duże >10 mg/d., niskie <10 mg/d)		Niskie	Duże	Niskie	Duże
Prawdopodobieństwo przejścia, n/cykl	AD/nawrót -> remisja				
	Remisja -> nawrót, pierwsze 12 mies.				
	Remisja -> nawrót, tygodnie 52-60				
	Remisja -> nawrót, tygodnie 61-104				
	Remisja -> nawrót, tygodnie 105+				
* w modelu wnioskodawcy wskazany parametr nie został wyszczególniony, przyjęto wartości dla tygodni 65-104 AD – choroba aktywna (ang. <i>active disease</i> )					

#### Macierz przejść do stanu ESRD

Częstość wystąpienia ESRD określono na podstawie publikacji Robson 2015, Gercik 2020, Brix 2018, raportu *CPRD*, danych z badania *ADVOCATE* oraz opinii ekspertów klinicznych.

Podstawowe prawdopodobieństwo wystąpienia ESRD w cyklu określono na podstawie raportu *CPRD* – dla stanu remisji przyjęto wartość 0,0011 zdarzeń/cykl. w chorobie aktywnej/nawrocie przyjęto wartość 0,0018 zdarzeń/cykl, dla stanu oporności na leczenie przyjęto wartość 0,0022 zdarzeń/cykl.

Ryzyko wystąpienia ESRD względem eGFR określono na podstawie syntezy danych z publikacji Gercik 2020 i Brix 2018 – HR=0,947 za dodatkową jednostkę eGFR.

Na podstawie ww. ryzyka oraz spadku eGFR w okresie nawrotu (wskazano wartość 18 ml/min.) oszacowano korektę ryzyka wystąpienia ESRD w czasie nawrotu: 2,67 dla drugiej i 7,10 dla trzeciej indukcji.

W poniższej tabeli przedstawiono syntetycznie macierz przejść uwzględnioną w analizie podstawowej.

**Tabela 23. Macierz przejść do stanu ESRD (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)**

Wyszczególnienie		Ramię awakopanu	Ramię komparatora
Prawdopodobieństwo przejścia – indukcja, cykle 1-6	I indukcja		
	II indukcja		
	III indukcja		
Prawdopodobieństwo przejścia – remisja, cykle 1-6	I indukcja		
	II indukcja		
	III indukcja		
Prawdopodobieństwo przejścia – remisja, cykle 7+	I indukcja		
	II indukcja		
	III indukcja		
* w przypadku stwierdzenia oporności u chorych modelowane jest ryzyko z ramienia komparatora			

### Terapie nerkozastępcze

W modelu określono strukturę terapii związanych z krańcową niewydolnością nerek, uwzględniając dializy otrzewnowe, hemodializy i przeszczep nerek na podstawie raportu NICE dla paciromeru w leczeniu hiperkaliemii.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie z uwzględnieniem polskich danych z raportu *Aktualny stan leczenia nerkozastępczego w Polsce – 2023* (Dębska-Ślizień 2024, str. 16-17 [uwzględniono stan na dzień 31.12.2023 r. – przyp. analityka]), które uwzględniono w oszacowaniach własnych Agencji w rozdziale 5.3.4. niniejszej AWA.

**Tabela 24. Struktura terapii nerkozastępczych uwzględniona w analizie (AE wnioskodawcy, Dębska-Ślizień 2024)**

Wyszczególnienie	Analiza podstawowa Wnioskodawcy (TA623, NICE 2020)	Oszacowanie Agencji na podstawie Dębska-Ślizień 2024
Dializa otrzewnowa	20,5%	3,56%
Hemodializa	69,8%	91,92%
Transplantacja nerki	9,7%	4,52%

### **Zdarzenia niepożądane**

Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych określono na podstawie badania klinicznego *ADVOCATE* (analiza podstawowa) oraz raportu CPRD.

Zestawienia dot. parametrów rocznej częstości występowania zdarzeń niepożądanych przedstawiono w tabelach 12-14 str. 27-29 AE wnioskodawcy.

Ograniczenia dotyczące danych o skuteczności i bezpieczeństwie terapii przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

### **Śmiertelność**

W modelu śmiertelność określono na podstawie następujących parametrów i założeń:

- śmiertelność w populacji generalnej (GUS 2023);
- korekty śmiertelności związanej z aktywnością GPA (Wallace 2016);
- korekty śmiertelności związanej z wystąpieniem ESRD (UK Renal Registry);
- ryzyka względnego wystąpienia zgonu związanego z infekcjami (Little 2009, *ADVOCATE*).

Śmiertelność w populacji generalnej, uwzględniająca wiek i płeć, stanowi minimalne ryzyko zgonu pacjentów w modelu – określoną na podstawie tablic trwania życia GUS na rok 2022 (GUS 2023).

Pozostałe czynniki, wraz z wartościami przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 25. Parametryzacja modelu – śmiertelność (AE wnioskodawcy)**

Czynnik	Parametr/źródło
Śmiertelność podstawowa	Tablice trwania życia (GUS 2023)
Śmiertelność związana z GPA	
Rok pierwszy	HR=6,31
Kolejne lata	HR=2,51
Śmiertelność związana z ESRD	
Standaryzowany współczynnik śmiertelności - wnioskodawca	SMR=6,60

Ryzyko względne zgonu – oszacowanie Agencji*	SMR=5,83
Śmiertelność związana z infekcjami	
Wzór szacowania korekty ryzyka	$HR_{adj} = \left[ \left( \frac{HR_{yr1}}{HR_{yr2+}} - 1 \right) * (1 - \alpha * \beta) + 1 \right] * HR_{yr2+}$ <p><math>HR_{adj}</math> – skorygowany HR zgonu w 1. roku w ramieniu AAV  <math>HR_{yr1}</math> – HR zgonu w 1. roku w ramieniu AAV z CPRD lub literatury  <math>HR_{yr2+}</math> – HR zgonu w kolejnych latach w ramieniu AAV z CPRD lub literatury  <math>\alpha</math> – odsetek zgonów przypisywany glikokortykoidom  <math>\beta</math> – odsetek infekcji, których uniknięto stosując awakopan</p>
Parametr $\alpha$	0,50
Parametr $\beta$ – ADVOCATE CSR	0,731
Parametr $\beta$ – CPRD	[redacted]
* wartość parametru i uzasadnienie zastosowania przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA	

Ograniczenia związane z przyjętymi danymi dot. śmiertelności przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

### Uwzględnione koszty

W ramach analizy, ze względu na zastosowaną technikę analityczną (CUA), uwzględniono następujące kategorie kosztów różniących:

- koszt interwencji;
- koszt leczenia standardowego;
- koszt hospitalizacji
- koszt diagnostyki i monitorowania
- koszt przewlekłej choroby nerek
- koszt zdarzeń niepożądanych.

Dawkowanie leków określono na podstawie protokołu badania ADVOCATE.

Szczegółowe informacje i oszacowania przedstawiono w rozdziale 2.7 AE wnioskodawcy, poniżej przedstawiono zestawienie najważniejszych informacji dla poszczególnych grup kosztowych.

#### Koszt interwencji i komparatorów

W ramach analizy ekonomicznej zastosowano ceny produktu Tavneos (awakopan) pozyskane od podmiotu odpowiedzialnego wraz z instrumentami podziału ryzyka (RSS). Dawkowanie wynosi 60 mg dziennie (30 mg dwa razy dziennie) przez 52 tygodnie (13 cykli modelu), tj. przez okres indukcji (6 cykli) i podtrzymania (6 mies.).

Wnioskodawca zaproponował dla wnioskowanych interwencji RSS w postaci:

[redacted]

W poniższej tabeli przedstawiono informacje o cenach i dziennym koszcie leków uwzględnionych w oszacowaniach wnioskodawcy.

**Tabela 26. Zestawienie kosztu wnioskowanych produktów leczniczych [w zł] (opracowanie Agencji na podstawie AE wnioskodawcy)**

Lek	RSS	Wyszczególnienie kosztu	CZN	UCZ	CH*	CHB
Tavneos	Bez RSS	Opak. 30 kaps.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		Opak. 180 kaps	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		Dzienny*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Z RSS	Opak. 30 kaps.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		Opak. 180 kaps	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		Dzienny*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
* oszacowanie Agencji Skróty: CZN – cena zbytu netto, UCZ – CZN + VAT (8%), CH – cena hurtowa (CZN + marże 6%, marża maksymalna = 2 000 zł), CHB – cena hurtowa brutto (CH+VAT 8%),						

Wnioskodawca w modelu uwzględnił dodatkowo współczynnik stosowania się do leczenia (ang. *compliance*) wynoszący 86,4% (por. rozdział 2.7.1. - *Koszt jednostkowy awakopanu ustalono w przypadku wariantu bez RSS na [redacted] za tabletkę 10 mg i wartość [redacted] substancji z tabeli 26*). Współczynnik ma wpływ wyłącznie na obniżenie kosztów terapii, nie wpływa na skuteczność leczenia. **Wskazany parametr ma zastosowanie wyłącznie w AE, w analizie wpływu na budżet (BIA) został pominięty.**



Koszt leczenia standardowego

Wnioskodawca w oszacowaniach uwzględnił koszt leczenia indukującego rytuksymabem i cyklofosfamidem, leczenie podtrzymujące – azatiopryną/metotreksatem lub również rytuksymabem, a także leczenie glikokortykoidami – prednizonem/prednizolonem.

W poniższej tabeli przedstawiono kosztocłonność leczenia standardowego w ujęciu cyklicznym.

**Tabela 27. Zestawienie kosztocłonności terapii standardowej (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)**

Wyszczególnienie	Cykl	Dawka	Koszt za mg	Koszt w cyklu
Cyklofosamid*	<ul style="list-style-type: none"> <li>1-2 – dwa podania</li> <li>3-4 – jedno podanie</li> </ul>	15 mg/kg mc.	0,036 zł	<ul style="list-style-type: none"> <li>82,98 zł</li> <li>41,49 zł</li> </ul> (realnie - 154,89 zł)
Rytuksymab	<ul style="list-style-type: none"> <li>1. cykl – cztery podania (indukcja)</li> <li>2-8 cykl – dwa podania (podtrzymanie)</li> <li>Kolejne cykle – jedno podanie co 6 mies.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>375 mg/m<sup>2</sup></li> <li>500 mg/m<sup>2</sup></li> <li>500 mg/m<sup>2</sup></li> </ul>	5,394 zł	<ul style="list-style-type: none"> <li>17 261,45 zł</li> <li>10 788,41 zł</li> <li>5 394,20 zł</li> </ul>
Azatiopryna (45,5%)/ Metotreksat (55,5%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cykl 4. – dostosowanie dawki</li> <li>Cykle 5.-13</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Azatiopryna 2 mg/kg/d do max dawki 150 mg/d</li> <li>Metotreksat – 25 mg/tydz.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>0,012 zł</li> <li>0,094 zł</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cykl 4. – 13,01 zł;</li> <li>Cykle 5-13 – 27,59 zł</li> </ul>
Prednizon/ prednizolon	Terapia indukująca (cykle 1-6)	Dostosowanie dawki: od 60 mg/d. do 5 mg/d od	0,133 zł	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cykl 1 – 149,34 zł</li> <li>Cykl 2 – 84,00 zł</li> <li>Cykl 3 – 46,67 zł</li> <li>Cykl 4 – 28,00 zł</li> <li>Cykl 5 – 18,67 zł</li> <li>Cykl 6 – 18,67 zł</li> </ul>
	Leczenie długoterminowe – 2 lata	10 mg/d.		37,34 zł

\* stwierdzono niewłaściwy schemat dawkowania – w przypadku terapii doustnej lek stosowany jest w dawce 2 mg/kg/dziennie (maksymalnie 200 mg/dzień, 14 mg/kg/tydzień). W przedstawionych wynikach uwzględniono skorygowane dane

W modelu zaimplementowano osobne kalkulacje terapii standardowej w zależności od ilości remisji choroby – szczegóły przedstawiono w AE wnioskodawcy (rozdział 2.7.1.).

Koszt hospitalizacji

W wariantcie podstawowym koszt hospitalizacji uwzględniony jest w bezpośrednich kosztach medycznych – w ramieniu awakopanu oszacowano koszt wynoszący 352,94 zł/cykl natomiast w ramieniu SoC – 508,38 zł/cykl.

Koszt diagnostyki i monitorowania

Koszt monitorowania określono na podstawie istniejącego ryczału „Diagnostyka w programie leczenia chorych na aktywną postać ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA)” (kod: 5.08.08.0000083) pochodzący z Zarządzenia Nr 76/2024/DGL Prezesa NFZ. Zastosowano dodatkowo korektę ceny wartości jednostek rozliczeniowych (1,71 zł/pkt). Koszt ponoszony w cyklu określono na 137,67 zł.

Koszt niewydolności nerek

Wnioskodawca w oszacowaniach uwzględnił założenie, iż z dializoterapii i transplantacji płuc korzystają wszyscy pacjenci przechodzący do stanu ESRD.

W przypadku dializoterapii nie różnicowano kosztów hemodializ i dializ otrzewnowych, przyjmując koszt hemodializ realizowanych 3 razy w tygodniu na podstawie Zarządzenia nr 68/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 18.04.2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie – wartość 409,93 pkt, którą skorygowano o współczynnik 1,45 zł/pkt. (594,40 zł).

Koszt przeszczepu nerki oraz monitorowania i utrzymania skutków transplantacji określono na podstawie:

- Zarządzenia nr 68/2024/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 15.07.2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne;
- Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego (PTT 2010);
- Brytyjskich wytycznych opieki pooperacyjnej u pacjentów z przeszczepioną nerką (RA 2022);
- 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. – w zakresie leków immunosupresyjnych;

- Zarządzenia nr 64/2024/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 2.07.2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna;
- Współczynniki korygujące wycenę świadczeń:
  - 1,57 dla transplantacji nerki;
  - 1,84 – dla leczenia szpitalnego.

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowania uwzględnione w analizie wnioskodawcy.

**Tabela 28. Zestawienie kosztów leczenia nerkozastępczego uwzględnionych w analizie wnioskodawcy [w zł]**

Wyszczególnienie	Koszt roczny	Koszt na cykl
Dializoterapia ciągła	85 593,38	6 561,57
Transplantacja nerki – rok pierwszy	84 296,44	6 462,15
Transplantacja nerki – kolejne lata	20 278,87	1 554,57

#### Koszt zdarzeń niepożądanych

W oszacowaniach uwzględniono koszt wystąpienia zdarzeń niepożądanych określony na podstawie:

- Zarządzenia nr 68/2024/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 15.07.2024 r.
- Liczby hospitalizacji w grupie JGP w roku 2023 (statystyki NFZ)
- Obwieszczenia Prezesa AOTMiT ws. rekomendacji nr 48/2024 do zlecenia nr 100/2024 dot. zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej
- Publikacji Jommi 2018 (koszt) i Hill 2016 (epidemiologia), w których przedstawiono koszt przewlekłej niewydolności nerek w stadium 1-3b
- Publikacji Kanis 2011, w której określono odsetki złamań dla 5-letnich grup wiekowych
- Narzędzia QFracture – kalkulator prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń osteoporotycznych

Szczegółowe oszacowania przedstawiono w rozdziale 2.7.2.4 (str. 43-44) AE wnioskodawcy.

Ograniczenia związane z przyjętymi danymi kosztowymi przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

#### **Użyteczności stanów zdrowia**

Przeprowadzony przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia (HSU, ang. *health state utility*) przedstawiono w aneksie 1. AE wnioskodawcy (str. 78-106).

#### Wartości stanów zdrowia

Dane dotyczące HSU użyte w analizie podstawowej pochodzą z badania ADVOCATE (stan aktywnej choroby, remisji i nawrotu) oraz przeglądu literatury (ESRD i transplantacja płuc), które są dodatkowo korygowane o wartości HSU dla populacji ogólnej (Golicki 2021).

Założono, że HSU nie jest zależne od stosowanej terapii, tj. jakość życia nie jest zależna od zmniejszenia dawek glikokortykoidów w ramieniu AVA vs SoC.

W tabeli poniżej przedstawiono dane przyjęte w AE wnioskodawcy.

**Tabela 29. Użyteczności stanów zdrowia zastosowane w analizie wnioskodawcy (AE wnioskodawcy)**

Stan zdrowia	Wartość
Aktywna choroba	0,882
Remisja	0,920
Nawrót	0,861
ESRD - dializoterapia*	0,462
Transplantacja nerek	0,712

\* dane dot. dializoterapii to użyteczności związane z hemodializami i dializami otrzewnowymi ważone udziałem chorych stosujących terapię w warunkach brytyjskich – w ramach weryfikacji dane dodatkowo zaktualizowano na podstawie 26th Annual Report UK Renal Registry (UKRR 2024) Stwierdzono dodatkowo nieprawidłowość związaną z oszacowaniem rzeczywistej wartości parametru

W ramach weryfikacji uwzględniono dodatkowo strukturę pacjentów poddawanych dializoterapii na podstawie polskiego raportu o stanie dializoterapii (Dębska-Ślizień 2024), przyjmując następującą strukturę (w nawiasie wartość na podstawie UKRR 2024):

- dializa otrzewnowa – 3,6% (vs 19,9%);
- hemodializa – 91,9% (vs 72,5%);
- transplantacja – 4,5% (vs 7,7%).



Powyższa struktura daje oszacowanie HSU w warunkach polskich = 0,446.

W ramach weryfikacji stwierdzono niezgodność zacytowanych HSU w AE wnioskodawcy (tab. 19) – zgodnie z publikacją źródłową (Lee 2005) wartość HSU dla hemodializ wynosi 0,443 a dializ otrzewnowych – 0,530. W modelu elektronicznym wartości zaimplementowano prawidłowo.

### Dekrementy użyteczności

Uwzględniono spadek parametru EQ-5D u pacjentów z: infekcjami, zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, przewlekłą chorobą nerek, zdarzeniami osteoporotycznymi oraz chorobami narządu wzroku. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 2.6.4 AE wnioskodawcy, w tabeli poniżej zestawiono zastosowane wartości dekrementów.

**Tabela 30. Spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi (AE wnioskodawcy)**

Stan zdrowia	Wartość dekrementu	
	Pierwszy rok	Rok drugi i kolejne
Infekcje	-0,248	0
Zdarzenia sercowo-naczyniowe	-0,088	-0,049
Przewlekła choroba nerek	-0,053	-0,053
Zdarzenia osteoporotyczne	-0,001	0
Choroby narządu wzroku	-0,054	0

Ograniczenia związane z przyjętymi założeniami i wartościami przedstawiono w rozdziałach 5.3.1. i 5.3.2. niniejszej AWA.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

#### Wyniki zdrowotne

W poniższej tabeli przedstawiono zdyskontowane wyniki zdrowotne uzyskane w drodze przeprowadzonego modelowania.

**Tabela 31. Zestawienie wyników zdrowotnych uzyskanych w ramach modelowania – (AE wnioskodawcy)**

Miara	Interwencja	Komparator	Wartość inkrementalna
LY	9,01	8,80	0,21
QALY	6,81	6,58	0,23

W wyniku przeprowadzonych oszacowań stwierdzono wzrost długości życia (LY) oraz długości życia skorygowanego o jakość (QALY) względem przyjętych komparatorów w dożywotnim horyzoncie modelowania.

W arkuszu kalkulacyjnym stwierdzono rozbieżności między wynikami zdrowotnymi generowanymi w ramionach CYC+GC (±AVA) i RTX+GC (±AVA), pomimo założenia tożsamer skuteczności obu technologii. Czynniki ten przeanalizowano w ramach walidacji wewnętrznej modelu. Równocześnie wskazany problem nie ma wpływu na wnioskowanie z AE.

#### Wyniki ekonomiczne

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki ekonomiczne oraz różnice w koszcie dla ocenianej technologii i komparatorów w analizowanym problemie decyzyjnym z perspektywy NFZ oraz wspólnej w wariacie z RSS oraz bez RSS (wartości w nawiasie) w dożywotnim horyzoncie analizy.

W ramach wyników zmodyfikowano dawkowanie cyklofosfamidu (patrz – rozdział 5.3.3. Walidacja wewnętrzna niniejszej AWA).

Wyniki przedstawiono uwzględniając populację ważoną ze względu na równy udział CYC i RTX.

**Tabela 32. Zestawienie kosztów – perspektywa NFZ [w zł] (AE wnioskodawcy, opracowanie Agencji)**

Grupa kosztów	Interwencja	Komparator	Wartość Inkrementalna
Koszt leków (bez RSS)			
W tym awakopan (bez RSS)			

Koszt zużycia zasobów medycznych			
Koszt ESRD			
Koszt przewlekłej niewydolności nerek			
Koszt zdarzeń niepożądanych związanych z GC			
<b>Koszty całkowite</b>			

Tabela 33. Zestawienie kosztów – perspektywa wspólna [w zł] (AE wnioskodawcy, opracowanie Agencji)

Grupa kosztów	Interwencja	Komparator	Wartość Inkrementalna
Koszt leków (bez RSS)			
W tym awakopan (bez RSS)			
Koszt zużycia zasobów medycznych			
Koszt ESRD			
Koszt przewlekłej niewydolności nerek			
Koszt zdarzeń niepożądanych związanych z GC			
<b>Koszty całkowite</b>			

Tabela 34. Zestawienie inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR [zł/QALY]) (AE wnioskodawcy, opracowanie Agencji)

Współczynnik	Wariant ceny	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
ICER	bez RSS	1 114 682	1 114 212
	z RSS		
ICUR	bez RSS	1 040 878	1 040 439
	z RSS		

Stosowanie technologii wnioskowanej wiąże się z wyższymi kosztami leczenia względem aktualnie dostępnych technologii, w szczególności różnice wynikają z wyższego kosztu technologii wnioskowanej w porównaniu z przyjętymi komparatorami. Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami ICUR znajduje się powyżej progu opłacalności<sup>4</sup> przyjętego w warunkach polskich.

Dodatkowe oszacowania przedstawiono w rozdziale 5.3.4. niniejszej AWA. Wyniki omówiono również w rozdziale 5.4. AWA.

## 5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z przedstawieniem badania RCT wykazującego przewagę w porównaniu z przyjętym komparatorem (komparatorami) w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania ceny progowej zgodnie z §5 ust. 2 pkt 4 (kalkulacja względem progu opłacalności) Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych z perspektywy NFZ oraz wspólnej.

Tabela 35. Zestawienie progowych cen dla analizowanej technologii (oszacowanie Agencji na podstawie materiałów wnioskodawcy)

Perspektywa	Progowa CZN zgodnie z §5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia [zł]	
	Opakowanie 30 kaps.	Opakowanie 180 kaps.
Perspektywa NFZ		
Perspektywa wspólna		

Oszacowane progowe ceny zbytu (rozdział 3.1 AE wnioskodawcy oraz tabela powyżej) są niższe niż zaproponowana cena wnioskowanych technologii, niezależnie od wariantu bez/z RSS.

<sup>4</sup> 217 641 zł - <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-aotmit-w-sprawie-obowiazujacej-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jakosc/> [dostęp: 07.11.2024 r.]

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

#### Założenia

W analizie scenariuszowej przedstawiono 15 alternatywnych wariantów oszacowań – opis przedstawiono w rozdziale 2.9.1 AE wnioskodawcy (tab. 36, str. 45).

Deterministyczna analiza jednokierunkowa nie została przeprowadzona, pomimo dostępności predefiniowanego arkusza w modelu elektronicznym.

W ramach analizy probabilistycznej przeprowadzono 1000 symulacji zgodnie z parametrami rozkładu przedstawionymi w rozdziale 2.9.2 AE wnioskodawcy (str. 45-57).

Pełne wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale 3 AE wnioskodawcy.

Ograniczenia dot. przyjętych rozkładów przedstawiono w rozdziale 5.3.1. i 5.3.2. niniejszej AWA.

#### Analiza scenariuszowa

Zgodnie z wynikami przedstawionymi przez wnioskodawcę najwyższą zmienność wyników ICUR stwierdzono w przypadku przyjęcia alternatywnych scenariuszy, w zależności od kohorty:

- Skrócenia horyzontu analizy do 5/10 lat (zmiana ICUR o ok. +164% i +45% dla scenariuszy A i B);
- Zmniejszenie liczby terapii indukujących (zmiana ICUR o ok. -14% i -21% dla scenariuszy G i F);
- Zwiększenie liczby terapii indukujących awakopaniem (zmiana ICUR o ok. +36% i +50% dla scenariuszy H i I).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdziale 3.2 AE wnioskodawcy.

#### Deterministyczna analiza wrażliwości

Nie przeprowadzono.

#### Probabilistyczna analiza wrażliwości

Na poniższych wykresach przedstawiono rozrzut wyników ważonych na płaszczyźnie opłacalności dla wariantu z RSS z perspektywy wspólnej (wykresy mają zbliżony wygląd) oraz krzywe akceptowalności kosztów (CEAC, *cost-effectiveness acceptability curve*)

Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej są zgodne z wariantem analizy podstawowej – rozrzut wyników na płaszczyźnie opłacalności wskazuje na utrzymanie braku efektywności kosztowej wnioskowanej technologii. Równocześnie rozrzut wyników jest odmienny niż w odnalezionych analizach przeprowadzonych w innych krajach, co przedstawiono w rozdziale 5.3.3. w części dot. walidacji konwergencji. Kumulacja wyników kosztowych w zakresie [ ] wskazuje na różnicę wynikającą wyłącznie z kosztu technologii wnioskowanej (średni koszt terapii, zgodnie z arkuszem 'Engine AVA' wynosi ok. [ ]). Powyższe może wynikać z rozbieżności momentu powstania kosztu (początkowy okres leczenia) z obserwowanym efektem zdrowotnym (obserwowanym w dłuższym horyzoncie analizy).



Rysunek 8. Wykres rozrzutu wyników na płaszczyźnie opłacalności – wyniki ważone (model wnioskodawcy)



Rysunek 9. Wykres krzywej akceptowalności kosztów (CEAC) – wyniki ważone (model wnioskodawcy)

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 36. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Jako komparator uwzględniono terapię standardową, co nie odpowiada realnie problemowi decyzyjnemu. Należy wskazać, iż realnie awakopan stosowany jest jako terapia dodana w celu ograniczenia zużycia glikokortykoidów, które to realnie stanowią komparator dla wnioskowanej technologii.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywotni horyzont analizy
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	5% dla kosztów, 3,5% dla efektów zdrowotnych
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono analizę scenariuszową oraz probabilistyczną

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 4. AE wnioskodawcy):

- GPA oraz MPA są chorobami przewlekłymi i nieuleczalnymi a model szacuje efektywność kosztów w horyzoncie dożywotnim bazuje głównie na wynikach badania ADVOCATE, którego horyzont obserwacji wynosił 60 tygodni.
- Przy parametryzacji modelu zmieniono sposób podawania cyklofosfamidu z dożylnego (wyjściowo w modelu) na doustny, co jest zgodne ze wskazaniem refundacyjnym tej formy leku.
- Pod skrótem AZA w modelu ekonomicznym uwzględniana jest terapia azatiopryną lub metotreksatem, który według programu lekowego B.75 również może być stosowany do podtrzymywania remisji. Zastosowany sposób dawkowania jest zgodny ze schematem podanym w programie lekowym.
- W modelu ekonomicznym pod nazwą „Prednisone” uwzględniono wszystkie preparaty zawierające substancję czynną prednisonum lub prednisolonum refundowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu.

#### Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez Agencję

- Struktura modelu w istotny sposób ogranicza transparentność i możliwość weryfikacji dokonywanych obliczeń, w szczególności stwierdzono:
  - liczne odwołania warunkowe (funkcja JEŻELI(), WYBIERZ()) oraz zagnieżdżone (np. JEŻELI(ORAZ())),
  - długie ciągi formuł, szczególnie w silniku modelu (arkusze *Engine*), które powinny być uproszczone alternatywnymi funkcjami (np. WYBIERZ()) – patrz przykładowo ‘*Engine AVA+RTX!CK21*’; ‘*Engine AVA+RTX!DY22*’.
- W modelu koszty w stanach tunelowych naliczane są jako wartość dożywotnia (tzw. *lump sum*), co stanowi uproszczenie modelowania.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

#### Ograniczenia danych zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 4. AE wnioskodawcy):

- *Jednym z najistotniejszych parametrów modelu jest wielkość spadku wartości eGFR związanego z nawrotem choroby. Wartość ta została oszacowana na podstawie opinii ekspertów oraz danych z portugalskiej wersji modelu ekonomicznego dla wnioskowanej technologii. Wartość ta została przetestowana w scenariuszowej analizie wrażliwości.*
- *W celu parametryzacji niektórych danych w modelu zasięgnięto opinii ekspertów klinicznych. W przypadku braku jednogłośności w ich odpowiedziach przyjęto, iż w modelu zastosowana jest mediana odpowiedzi, a w przypadku niektórych pytań – odpowiedź najczęściej powtarzająca się.*
- *W modelu zastosowano jedną, łączną wartość dla kosztów wizyt monitorujących i kontrolnych, która pochodzi z danych NFZ dotyczących świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia chorych na aktywną postać ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA)” (kod: 5.08.08.0000083), zamiast rozkładania ich na poszczególne elementy jak to miało miejsce wyjściowo w modelu.*

#### Ograniczenia danych zidentyfikowane przez Agencję

- Dane dotyczące śmiertelności związanej z wystąpieniem ESRD zacytowano z raportu UK Renal Registry zawierającego dane aktualne na rok 2019 (str. 74). W cytowanym raporcie przedstawiono względne ryzyko wynoszące 6,6 [6,585 – przyp. analityka] w populacji ogółem, uwzględniając populację 20-85+ lat. W modelu uwzględniono śmiertelność powyżej 60 roku życia, w związku z czym powinna zostać uwzględniona śmiertelność względna dla populacji w wieku 60-85+, tj. modelowana. Dla takiej populacji (537 370 zgonów w populacji UK i 4592 zgonów w populacji badania UK Renal Registry) oszacowano ryzyko względne wynoszące 5,83.
- W analizie ekonomicznej nie wskazano o zastosowaniu współczynnika *compliance* wynoszącego 86,4%, który istotnie obniża koszt stosowania wnioskowanej technologii. Równocześnie parametr ten nie został uwzględniony w oszacowaniach analizy wpływu na budżet co ogranicza wnioskowanie dot. transparentności analizy.
- Dla części parametrów w analizie wrażliwości przyjęto arbitralny rozrzut wartości (10% wartości średniej).
- **Użyteczności stanów zdrowia:**
  - Zastosowano korektę [normalizację względem kat. wiekowej 61-65 lat – przyp. analityka] wartości EQ-5D-5L względem normy populacyjnej (Golicki 2021). Modyfikacja ta ma ograniczoną zasadność, równocześnie wpływa na oszacowania (korekta obniża zmianę QALY w obu ramionach); dane z badania ADVOCATE pozyskane od pacjentów uwzględniały wiek pacjentów (patrz – charakterystyka populacji w badaniu).

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w ramach analizy zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej, zewnętrznej oraz analizę konwergencji.

#### Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca zadeklarował (AE, str. 57-58):

*Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, wykorzystując następujące podejście:*

- 1. podstawiono zerowe wartości dla składowych kosztowych/cen, aby upewnić się, że otrzymujemy 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. W przypadku uwzględnienia zerowych wartości dla poszczególnych parametrów kosztowych uzyskano brak kosztów w danej kategorii.*

*W przypadku przypisania SoC skuteczności awakopanu tj. przyjęcia po stronie SoC danych z zakresu skuteczności leczenia awakopaniem, uzyskano brak różnic w zakresie QALY.*

W ocenie analityków Agencji kalkulator funkcjonuje poprawnie w ocenianym zakresie analizy, tj. generuje logiczne wyniki na podstawie zaimplementowanych danych. Struktura modelu jest skomplikowana (30 arkuszy), jednocześnie czytelna (oddzielono arkusze z danymi wejściowymi, silnikiem modelu, analizą wrażliwości). Część funkcjonalności modelu została zaprogramowana w *Visual Basic for Applications* (VBA). Stwierdzono obecność rozległych funkcji warunkowych, których analiza, ze względu na dodatkowe odwoływanie się do



parametrów określonych nazwą (którem mogą przyjmować różne wartości, w zależności od przyjętych założeń), jest wysoce utrudniona.

Stwierdzono niewłaściwą implementację terapii rytuksymabem w ramach terapii podtrzymującej oraz terapii cyklofosfamidem w terapii indukującej:

- koszt podania rytuksymabu powinien być ponoszony w pełni raz na 6 miesięcy przez co najmniej 24 miesiące po osiągnięciu adekwatnej odpowiedzi na leczenie indukujące, zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego – w przypadku modelu wnioskodawcy koszt ten dzielony jest między cykle, co wpływa na zastosowanie kosztu w mniejszej części kohorty niż z pierwszego miesiąca
- w przypadku cyklofosfamidu błędnie zaimplementowano dawkowanie doustne (właściwe dawkowanie to 2 mg/kg/dzień, max 200 mg/dzień) natomiast dawkowanie dożylnie (15 mg/kg, max 1200 mg, w 3 pulsach co 2 tygodnie a następnie 3-6 pulsów co 3 tygodnie również zaimplementowano niewłaściwie – przyjęto po dwie dawki w cyklu 1. i 2. oraz po jednej dawce w cyklu 3. i 4.

W analizie zmodyfikowano dawkowanie do potrzeb stosowania doustnego (zastosowanie dożylnie wymagałoby dodatkowych korekt związanych z uwzględnieniem wizyty w celu podania leku), zmieniając wartość w zakresie 'Cost data:E77:E80' na 14 mg zamiast 15 mg oraz modyfikując formułę w zakresie 'Cost data:E77:E80' – zamiast wartości  $E77 * \$D\$14 * \$H\$62 * 2$  oraz  $E77 * \$D\$14 * \$H\$62 * 1$  wprowadzono  $E77 * \$D\$14 * \$H\$62 * 4$  (co pozwala na oszacowanie 28-dniowego kosztu cyklofosfamidu).

Dodatkowo stwierdzono niespójność silnika modelu dla ramienia CYC i RTX – w przypadku CYC po nawrocie stosowana jest składnia zawierająca końcówkę \_rel (np. zakres 'Engine AVA+CYC!O21 - =K20\*(1-JEŻELI(ava\_reinduction=1;JEŻELI(AVACYC\_Ind2\_treatment\_choice=1;TP\_Relapse\_CYC\_26\_52\_rel;TP\_Relapse\_RTX\_26\_52\_rel);TP\_Relapse\_AVA\_26\_52\_rel)-'Clinical data!\$K\$121-WYSZUKAJ.PIONOWO(\$B20;'Mortality data!\$J\$35:\$S\$135;8)) natomiast w przypadku RTX bez końcówki (np. zakres 'Engine AVA+RTX!O21 =K20\*(1-JEŻELI(ava\_reinduction=1;JEŻELI(AVARTX\_Ind2\_treatment\_choice=1;TP\_Relapse\_CYC\_26\_52;TP\_Relapse\_RTX\_26\_52);TP\_Relapse\_AVA\_26\_52)-'Clinical data!\$K\$121-WYSZUKAJ.PIONOWO(\$B20;'Mortality data!\$J\$35:\$S\$135;8))

M. in. powyższa składnia powoduje powstanie rozbieżnych wyników w ramieniu CYC i RTX skojarzonych z AVA (mimo założenia tożsamej skuteczności).

Dodatkowo stwierdzono, że w arkuszu 'Engine AVA+RTX' w komórce EO21 wprowadzono odmienną formułę FollowUP(EN21:EN720;6;'Engine AVA+CYC!DU21:DU720), gdzie dla pozostałych silników formuła odwołuje się do tego samego arkusza, w którym znajduje się równanie. Dodatkowo tylko we wskazanym arkuszu wartość w funkcji wynosi 6 a nie 12 (jak w pozostałych funkcjach).

Nie stwierdzono innych błędów w funkcjonowaniu modelu mających istotny wpływ na wyniki analizy.

### Walidacja konwergencji

W ramach przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (aneks 2 do AE wnioskodawcy, str. 107-110) odnaleziono 2 publikacje (Macia 2024 i NICE 2022), w której przedstawiono wyniki modelowania w populacji zgodnej z wnioskowaną. W ramach wyszukiwania Agencji odnaleziono dodatkowo raporty dot. oceny wnioskowanej technologii (CADTH 2023, ZN 2023 ERG 2022).

#### Macia 2024

W ramach publikacji przedstawiono wyniki oceny ekonomicznej zastosowania awakopanu z perspektywy hiszpańskiego systemu opieki zdrowotnej. Zastosowano tożsamy model farmakoekonomiczny, z uwzględnieniem maksymalnie dwóch kursów indukujących (tj. max. jeden kurs po nawrocie). Model uwzględnia 3% stopę dyskonta efektów zdrowotnych i kosztów, strukturę RTX/CYC wynoszącą 65%/35%. Stwierdzono również uwzględnienie alternatywnego hazardu względnego wystąpienia ESRD zależnie od eGFR – 0,86 (0,95 w niniejszej analizie) a także istotnie odmiennego podejścia do leczenia ESRD – przyjęto, iż dializy otrzewnowe otrzymuje 5,4%, hemodializy stosowane są u 43,8% chorych a transplantacje – aż u 50,8% chorych, co w istotny sposób zmienia przepływ pacjentów w modelu oraz strukturę kosztów ponoszonych na terapię nerkozastępcze w horyzoncie dożywnym względem adaptacji zastosowanej w niniejszym problemie decyzyjnym.

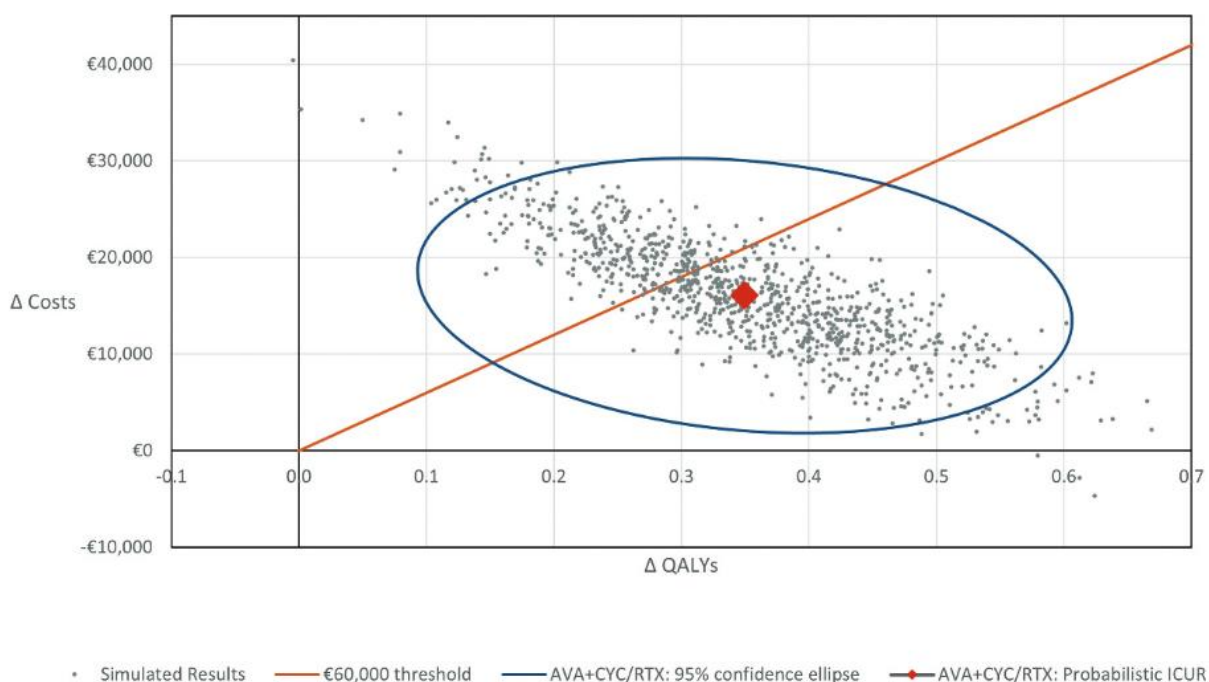
Zgodnie z przedstawionymi wynikami ICUR wyniósł 45 638 EUR/QALY (dla progno opłacalności w Hiszpanii = 60 000 EUR). Należy równolegle zwrócić uwagę na istotną rozbieżność między wysokością kosztów ponoszonych na leki oraz na terapię nerkozastępcze, co przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Zestawienie wyników z badania Macia 2024 oraz AE wnioskodawcy (opracowanie Agencji)

Wyszczególnienie	Ramię awakopanu	Ramię GC	Inkrement
<b>Macia 2024</b>			
Koszty całkowite	267 671 EUR	251 662 EUR	16 009 EUR
Podanie leków (łącznie)	48766 EUR	15 351 EUR	33 415 EUR
Koszty związane z AAV	10 900 EUR	11 513 EUR	-613 EUR
Koszt ESRD	208 004 EUR	224 798 EUR	-16 794 EUR
Efekty zdrowotne- QALY	6,52	6,17	0,35
ICUR	45 638 EUR/QALY		
<b>AE wnioskodawcy – bez RSS, perspektywa NFZ</b>			
Koszty całkowite	440 440 zł	201 233 zł	239 207 zł
Podanie leków (łącznie)	267 849 zł	21 647 zł	246 201 zł
Koszty związane z AAV*	24 161 zł	25 046 zł	-885 zł
Koszt ESRD	108 014 zł	114 606 zł	-6 591 zł
Koszt przewlekłej choroby nerek**	40 416 zł	39 934 zł	482 zł
Efekty zdrowotne- QALY	6,81	6,58	0,23
ICUR	1 040 917 zł/QALY		
* dla celów zestawienia zsumowano koszt zużycia zasobów i zdarzeń niepożądanych			
** koszt niewyszczególniony w Macia 2024			
Kurs NBP z dnia 2024-11-08 - 1 EUR = 4,3244 zł (Tabela nr 218/A/NBP/2024)			

Podobną niespójność stwierdzono w rozrzucie wyników analizy probabilistycznej, której wyniki rozciągnięte są, podobnie jak w analizie ZN 2023, co przedstawiono poniżej.

#### Cost-effectiveness Plane



Rysunek 10. Rozrzut wyników na płaszczyźnie opłacalności dla porównania AVA+RTX/CYC vs CS+RTX/CYC (Macia 2024)  
*NICE 2022*

W raporcie oceny technologii medycznej przedstawiono wyniki na podstawie badań ADVOCATE, CLEAR oraz CLEAN, głównie bazując na tym pierwszym. Wyniki analizy są podobne do przedstawionych w kolejnym podpunkcie, w związku z czym nie przedstawiono dalszych wyników.

ERG 2022

W analizie CADTH 2023 przedstawiono ocenę farmakoekonomiczną leku Tavneos z perspektywy rynku brytyjskiego na podstawie modelu wykorzystanego w niniejszej analizie oraz zbliżonych danych o skuteczności jako ocena zewnętrzna wniosku złożonego do NICE 2022.

W przypadku oszacowań własnych ERG głównym czynnikiem modyfikującym oszacowania jest zastosowanie danych CPRD do modelowania niewydolności nerek. Zastąpiono również użyteczności stanów zdrowia zależne od stosowanej interwencji na parametry niezależne od leczenia.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki przedstawionych w analizach wnioskodawcy oraz wariant preferowany reanalizy ERG z uwzględnieniem 3,5% dyskontowania wyników zdrowotnych i kosztów.

**Tabela 38. Wyniki dla Tavneos w horyzoncie dożywotnim (opracowanie Agencji na podstawie ERG 2022)**

Autor analiz	Wariant	ICUR [GBP/QALY]
Wnioskodawca	Basecase	18 492
	Reanaliza ERG z terapią podtrzymującą RTX	43 554
ERG	Basecase	<b>102 973</b>
	Aktualizacja raportu	<b>40 516</b>
	Reanaliza ERG z terapią podtrzymującą RTX	<b>69 364</b>

W raporcie ERG wskazuje się na liczne niekonsekwencje w modelu (brak *face validity*) oraz istotne różnice między wynikami generowanymi przy zastosowaniu danych o ESRD z badania CRPD i ADVOCATE.

CADTH 2023

W analizie CADTH 2023 przedstawiono ocenę farmakoekonomiczną leku Tavneos z perspektywy rynku kanadyjskiego na podstawie modelu wykorzystanego w niniejszej analizie.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie wyników oszacowań zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki przedstawionych w analizach wnioskodawcy oraz wariant preferowany reanalizy CADTH z uwzględnieniem 1,5% dyskontowania wyników.

**Tabela 39. Wyniki dla Tavneos w horyzoncie dożywotnim (opracowanie Agencji na podstawie CADTH 2023)**

Autor analiz	Całkowite koszty [CAD]	Δ vs BSC [CAD]	Całkowite QALY	Δ vs BSC	ICUR [CAD/QALY]
Wnioskodawca	289 297	29 695	8,22	0,27	110 630
CADTH	371 161	154 511	9,13	0,42	<b>365 453</b>

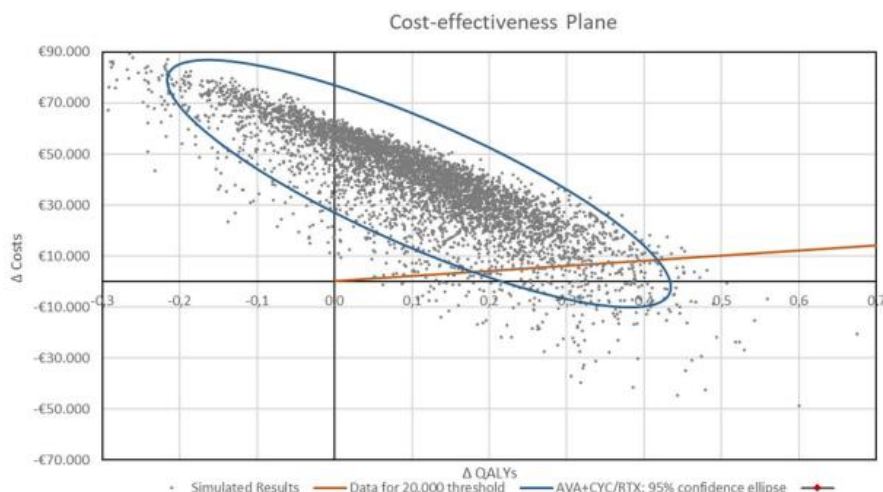
W publikacji przedstawiono szeroki zakres ograniczeń i niepewności związanych z długoterminowym modelowaniem przebiegu choroby na podstawie danych i parametryzacji przedstawionej przez wnioskodawcę, w tym zmianę terapii podtrzymującej remisję (RTX zamiast AZA).

Jak wskazano w dokumencie, na podstawie oszacowań CADTH w celu spełnienia kryterium opłacalności = 50 000 CAD/QALY cena jednostkowa musiałaby być obniżona o ok. 72,5% względem proponowanej (32% dla oszacowań wnioskodawcy).

ZN 2023

W dokumencie ZN 2023 przeprowadzono analizę farmakoekonomiczną na podstawie wyników badania ADVOCATE oraz CPRD porównując awakopan z prednizonem z zastosowaniem tożsamego modelu co w niniejszym problemie decyzyjnym. Przyjęto nieco odmienne schematy leczenia RTX/CYC (w indukcji 1. 40%/60%, indukcja 2. i 3. prowadzona wyłącznie RTX), remisja podtrzymywana AZA/RTX (70%/30%), w remisji 1. prednizon stosowało 60% chorych w obu ramionach, awakopan był również stosowany przez 13 cykli, przyjęto czas terapii wynosił 13 cykli (tj. 6 cykli indukcji i 7 remisji). Zastosowano podobne wartości użyteczności stanów zdrowia, wskazano również na korektę względem normy populacyjnej (cytowanie Versteegh). Zastosowano dyskontowanie efektów zdrowotnych = 1,5%/rok oraz dyskontowanie kosztów = 4%/rok.

Na podstawie modelu oszacowano inkrementalne QALY = 0,11 oraz inkrementalne koszty = 39 290 EUR. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) wyniósł **365 614 EUR/QALY**, natomiast inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER) wyniósł 374 578 EUR/LY. W ramach analizy probabilistycznej przedstawiono rozrzut wyników, który jest odmienny niż przedstawiony do niniejszego wniosku.



Rysunek 11. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności na rynku niderlandzkim (ZN 2023)

### Podsumowanie

Powyższe dokumenty zweryfikowane przez podmioty publiczne (tj. NICE, CADTH, ZN), bazujące na zbliżonej strukturze modeli do wnioskodawcy wskazują, po skorygowaniu wyników o efekt dyskontowania, na konwergencję wyników deterministycznych. Rozrzut wyników analizy probabilistycznej jest odmienny, co wskazuje na przyjęcie alternatywnych parametrów, w szczególności ich dyspersji.

### **Walidacja zewnętrzna**

Wnioskodawca przeprowadził przegląd badań, w których oceniono wyniki zdrowotne chorych stosujących awakopan w rzeczywistej praktyce klinicznej. Do oceny włączono publikacje: Gabilan 2021, von Leeuwen 2022 oraz van Leeuwen 2023. Opis wyników przedstawiono w tab. 39 (str. 59-60 AE wnioskodawcy).

W ocenie analityków Agencji przedstawione publikacje nie pozwalają na wiarygodne określenie walidacji zewnętrznej modelu, w głównej mierze ze względu na niewielką liczbę pacjentów włączonych do badań.

W ramach dodatkowego przeglądu analitycy odnaleźli 4 publikacje: Draibe 2024, Gabilan 2024, Zimmermann 2024 oraz Zonozi 2024, w których przedstawiono odpowiednio 29, 31, 39 oraz 92 przypadków pacjentów stosujących awakopan w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

#### Draibe 2024

W odnalezionym abstrakcie do publikacji (brak dostępu pełnotekstowego) odnaleziono informacje dot. stosowania awakopanu w warunkach hiszpańskiego programu wczesnego dostępu do leku. Do badania włączono 29 pacjentów, mediana wieku 56 lat, 41% kohorty stanowili mężczyźni, najczęściej zajęтым organem były nerki (79,3% pacjentów) ze średnim eGFR = 23,2 ml/min. Średni czas obserwacji wynosił 457 ( $\pm 182$ ) dni. Remisję stwierdzono u 86,2% chorych, średni eGFR wzrósł do wartości 38,4 ml/min. po 12 miesiącach od diagnozy. U dwóch pacjentów stwierdzono zdarzenia niepożądane związane z awakopaniem (ciężka neutropenia oraz dolegliwości żołądkowo-jelitowe), stwierdzono 13 infekcji oraz jeden zgon. Wskazano na istotne statystycznie zmniejszenie skumulowanej dawki glikokortykoidów.

#### Gabilan 2024

W odnalezionym abstrakcie do publikacji (brak dostępu pełnotekstowego) odnaleziono informacje dot. stosowania awakopanu w warunkach francuskiego programu wczesnego dostępu do leku. Do badania włączono 31 pacjentów, mediana wieku 72 lata, 10 osób z nawrotowym AAV, 30 chorych miało zajęte nerki. Terapią indukującą remisję był głównie RTX (27/31 chorych), CYC lub oba leki. Pięciu pacjentów nie otrzymywało GC, Szacowany eGFR z początkowego 19 ml/min wzrósł do 35 ml/min po 12 miesiącach. Stosowanie GC zakończono przed trzecim miesiącem leczenia u 23 chorych, 25 chorych miało dobre wyniki bez poważnych zdarzeń niepożądanych. Po 12 miesiącach 10 z 18 pacjentów pozostawało ANCA-pozytywnych, dwóch chorych miało poważne zdarzenie niepożądane powodujące przerwanie stosowania AVA (zapalenie wątroby oraz zwyrodnienie plamki żółtej związane z wiekiem).

#### Zimmermann 2024

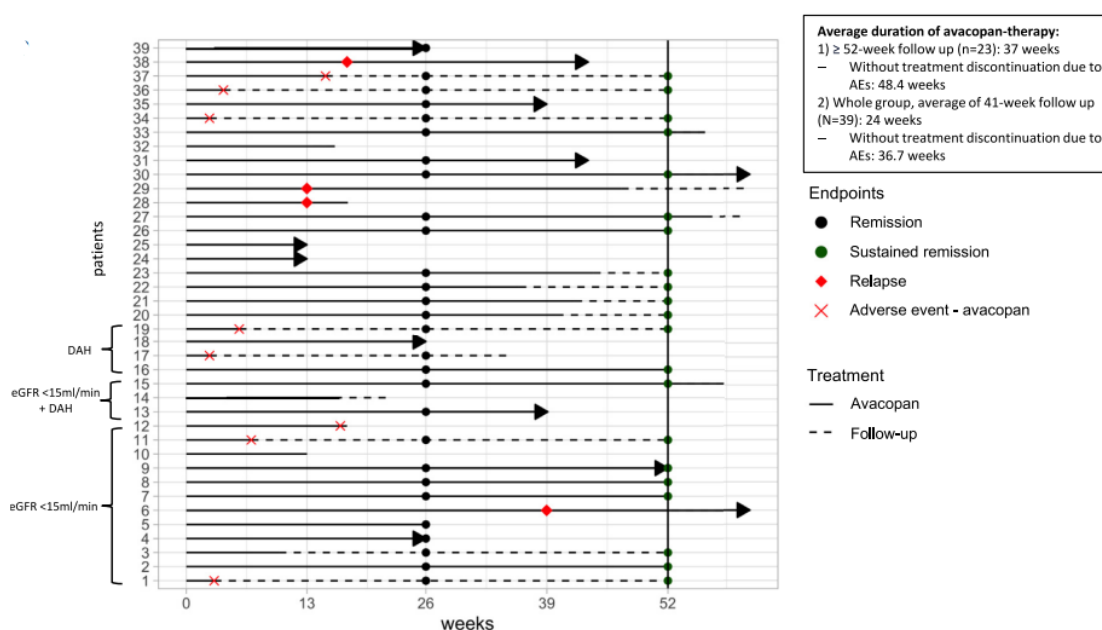
W odnalezionej publikacji przedstawiono informacje dot. stosowania awakopanu w Niemczech. Do badania włączono 39 pacjentów, 54% stanowili mężczyźni, u 51% chorych stwierdzono AAV *de novo*. Średni czas obserwacji wynosił 41 tygodni, średni wynik BVAS – 19 pkt, zajęcie nerek obserwowano u 85% pacjentów, 15

pacjentów miało eGFR <15 ml/min., średni eGFR wynosił 37 ml/min., 7 wymagało dializoterapii, u 7 występowało dodatkowo rozlane krwawienie pęcherzykowe (DAH, ang. *diffuse alveolar hemorrhage*).

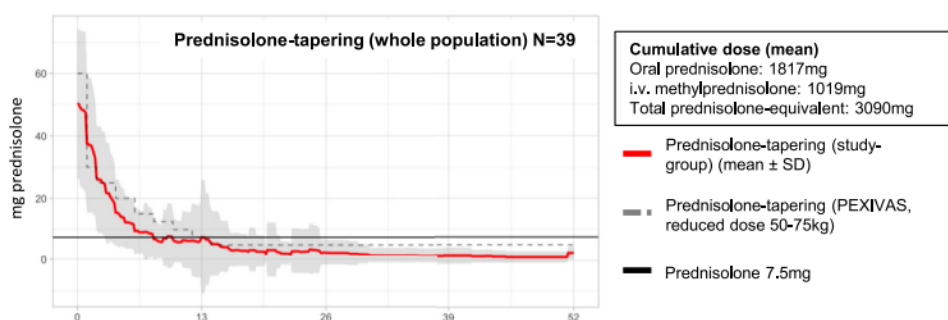
Terapię indukującą przeprowadzono z zastosowaniem RTX i CYC odpowiednio u 62% i 38% chorych, u 28% chorych zastosowano również przetoczenie osocza, równolegle u 77% chorych stosowano metyloprednizolon. Terapia podtrzymująca złożona była głównie z RTX (78% chorych), stosowano również mykofenolan mofetylu, azatioprynę i metotreksat.

Remisję osiągnięto u 87,5% chorych po 6 mies. oraz 91% po 12 mies. terapii. Średni eGFR wzrósł do wartości 51 ml/min. po 12 mies. leczenia. U 4 pacjentów stwierdzono nawrót choroby. Średnia dawka ekwiwalentu prednizonu wyniosła 3090 mg, średni czas terapii awakopaniem wynosił 37 tygodni (48 tygodni po wykluczeniu chorych przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych). Zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 9 chorych stosujących awakopan, w szczególności wskazano gorączkę, leukopenię, podwyższony poziom transaminaz, zdarzenia żołądkowo-jelitowe. Łącznie AEs wystąpiły u 14 chorych, w tym u 3 były zdarzeniami zagrażającymi życiu, jeden pacjent zmarł.

Na poniższych rysunkach przedstawiono czas do wystąpienia poszczególnych zdarzeń u każdego pacjenta włączanego do terapii oraz dostosowanie dawki prednizonu w trakcie terapii indukującej oraz podtrzymującej.



Rysunek 12. Czas do wystąpienia zdarzenia dla poszczególnych pacjentów (Zimmermann 2024)



Rysunek 13. Dostosowanie dawki prednizonu w badaniu Zimmermann 2024

#### Zonozi 2024

W odnalezionej publikacji przedstawiono informacje dot. stosowania awakopanu w Stanach Zjednoczonych. Do badania włączono 92 chorych z nowozdiagnozowanym AAV, ze średnim czasem obserwacji wynoszącym 6 miesięcy. Średni wiek chorych wynosił 59 lat, 64% chorych stanowiły kobiety średni wynik BVAS wynosił 14, u 34% chorych stwierdzono chorobę nawracającą, średni eGFR wynosił 43,5 ml/min, 21 pacjentów miało eGFR<15 ml/min., 10 stosowało leczenie nerkozastępcze, 77% chorych miało zajęłą nerkę.



Terapia indukująca składała się z RTX (48% pacjentów), kombinacji RTX + niskodawkowe CYC (1 dawka RTX+ 1 tydz. CYC 2,5 mg/kg/d + 7 tyg. CYC 1,5 mg/kg/d), u 14% chorych zastosowano przetoczenie osocza, metyloprednizolon otrzymywało 64% chorych – skumulowana dawka 1340 mg. Skumulowana dawka prednizonu po 12 tyg. wynosiła ok. 1800 mg, a po 52 tyg. – 2212 mg, w tym 72% chorych nie stosowało GC w trakcie ostatniej wizyty kontrolnej (mediana czasu do zakończenia prednizonu od rozpoczęcia terapii awakopanem wyniosła 5,6 tygodnia.).

Remisję choroby po 26 tygodniach stwierdzono u 90% chorych, natomiast po 52 tyg. – u 84%. Średni eGFR po 26 tyg. wzrósł o 12,2 ml/min, a po 52 tyg. – o 19,8 ml/min. Pięcioro z dziewięciorga chorych przerwało leczenie nerkozastępcze, dwoje rozpoczęło dializoterapię. Nawrót choroby stwierdzono u 3% chorych, infekcje wymagające hospitalizacji u 13% natomiast zgon u 4% chorych (jeden z powodu raka szyjki macicy, trzy pozostałe z powodu COVID-19). Leczenie przerwano u 33% chorych, w tym 13% chorych zakończyło 52 tyg. cykl leczenia, u 20% chorych przerwanie wynikało z powodu zdarzenia niepożądanego.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

#### Obliczenia uwzględniające alternatywną parametryzację modelu

W poniższych tabelach przedstawiono scenariusze analiz vs wariant podstawowy wnioskodawcy, w których:

- 1) Nie uwzględniono *compliance* (przyjętego w analizie podstawowej jako 86,4%);
- 2) Terapia podtrzymująca z zastosowaniem RTX (w basecase AZA);
- 3) Wariant połączony 1+2;
- 4) Zastosowanie terapii podtrzymującej RTX przez okres 48 miesięcy (w proponowanym brzmieniu PL wskazano: *W przypadku pacjentów mogących podlegać większemu ryzyku nawrotu, lekarze powinni rozważyć dłuższy, trwający do 5 lat, czas leczenia podtrzymującego rytuksymabem.*
- 5) Wariant połączony 1+2+4;
- 6) Alternatywny standaryzowany współczynnik śmiertelności (5,83 zamiast 6,6);
- 7) Wariant połączony 1+2+4+6;
- 8) Alternatywny udział leczenia nerkozastępczego (vice Dębska-Ślizień 2024);
- 9) Wariant połączony 1+2+4+8.

Zdyskontowane wyniki przedstawiono z perspektywy NFZ, z uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka, z uwzględnieniem wyników ważonych CYC/RTX. Celem oszacowania niepewności wyników przeprowadzono dodatkowo uproszczoną analizę probabilistyczną, w której uwzględniono 1000 iteracji dla scenariusza 9. Wyniki i wykresy rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności oraz akceptowalności kosztów przedstawiono poniżej.

Tabela 40. Wyniki scenariuszowej analizy krokowej – wyniki farmakoekonomiczne oraz ceny progowe (oszacowania Agencji)

Scenariusz analizy	ΔKoszt [zł]	ΔQALY	ICUR [zł/QALY]	Progowa CZN [zł/opak.]	
				Opak. 30 kaps.	Opak. 180 kaps.
BC wnioskodawcy		0,23			
1		0,23			
2		0,19			
3		0,19			
4		0,19			
5		0,19			
6		0,23			
7		0,19			
8		0,23			
9		<b>0,19</b>			





Rysunek 14. Rozrzut wyników na płaszczyźnie opłacalności – scenariusz 9 (opracowanie Agencji)



Rysunek 15. Krzywe akceptowalności kosztów – scenariusz 9 (opracowanie Agencji)

Zgodnie z przedstawionymi wynikami analiz probabilistycznych prawdopodobieństwo efektywności kosztowej technologii wynosi 0%.

#### 5.4. Podsumowanie i komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie efektywności kosztowej stosowania w Polsce produktu leczniczego Tavneos, preparatu zawierającego substancję czynną awakopan, w postaci kapsułek twardych, w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, czynną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń lub mikroskopowym zapaleniem naczyń, w skojarzeniu z cyklofosfamidem lub rytuksymabem.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA), w której jako komparator przyjęto aktualny standard opieki, tj. terapię indukującą rytuksymabem lub cyklofosfamidem w skojarzeniu z glikokortykoidami (prednizon/metyloprednizon) oraz terapią podtrzymującą złożoną z glikokortykoidów, azatiopryny, mykofenolanu mofetylu lub rytuksymabu (ten ostatni w ramach scenariusza analizy wrażliwości).

W ocenie analityków Agencji **nie zachodzą** okoliczności art. 13. ust. 3. Ustawy o refundacji – wnioskodawca przedstawił badanie randomizowane, w którym wskazano na wyższą skuteczność produktu względem technologii refundowanych na dzień złożenia wniosku.

Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika (NFZ) oraz wspólnej. Nie przedstawiono wyników analiz z perspektywy społecznej.

Wnioskodawca zaproponował dla wnioskowanych interwencji RSS w postaci:

[REDAKTOWANE]

Zgodnie ze scenariuszem podstawowym wnioskodawcy współczynnik ICUR z perspektywy NFZ wyniósł:

- bez RSS - 1 040 878 zł/QALY;
- z RSS - [REDAKTOWANE] zł/QALY.

Oszacowanie progowej ceny zbytu netto (CZN) zgodnie z założeniami wnioskodawcy:

- opak. 30 kaps. – [REDAKTOWANE];
- opak. 180 kaps. - [REDAKTOWANE].

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy obarczona jest szeregiem założeń i ograniczeń, w szczególności:

- Konstrukcją modelu (patrz – rozdział 5.3.1);
- Ograniczeniami dot. interpretacji efektów klinicznych wnioskowanej substancji – nie jest jasne czy wnioskowana interwencja w modelu wpływa na współczynnik i czas do remisji choroby, czy na zużycie glikokortykoidów (należy podkreślić, że zgodnie z informacjami o badaniu ADVOCATE chorzy stosowali GC poza protokołem również w ramieniu AVA);
- W analizie nie wskazano o zastosowaniu *compliance*, co ogranicza wiarygodność i transparentność analizy.

Wyniki walidacji konwergencji z innymi analizami ekonomicznymi dla ocenianego problemu zdrowotnego oraz technologii pozwalają na wyciągnięcie zbieżnych wniosków dotyczących efektywności kosztowej terapii jak zaprezentowane w oszacowaniach Agencji. W ramach walidacji stwierdzono istotne odchylenia dyspersji wyników kosztowych prezentowanych w innych analizach na podstawie przedstawionego modelu elektronicznego.

Reanaliza Agencji uwzględniająca alternatywną parametryzację, zastosowanie rytuksymabu w terapii podtrzymującej wykazała dla perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS i ważonego udziału CYC/RTX:

- Współczynnik ICUR = [REDAKTOWANE] zł/QALY;
- Ceny progowe:
  - Za opak. 30 kaps – [REDAKTOWANE]
  - Za opak. 180 kaps – [REDAKTOWANE]

Wyniki analiz wrażliwości wykazywały dużą zmienność wartości ICUR, w analizie probabilistycznej prawdopodobieństwo efektywności kosztowej wyniosło [REDAKTOWANE].

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

**Cel analizy:** oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego, wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Tavneos (awakopan) stosowanego w schemacie opartym na skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, czynną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń lub mikroskopowym zapaleniem naczyń. Analizę kosztów terapii lekiem Tavneos (awakopan) przeprowadzono na tle kosztów standardowego postępowania terapeutycznego (SoC).

**Perspektywy:** perspektywa podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (NFZ)

**Horyzont czasowy analizy:** 2-letni.

**Scenariusze:**

- **Istniejący:** ilościowa prognoza rocznych wydatków NFZ, 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. Założono, że we wnioskowanej populacji nie jest refundowane leczenie preparatem Tavneos, a jedynie stosowana jest SoC.
- **Nowy:** ilościowa prognoza 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. Scenariusz nowy przewiduje wprowadzenie preparatu Tavneos do refundacji bezpłatnie dla pacjentów w ramach programu lekowego w nowej grupie limitowej. W analizie rozpatrywano trzy warianty scenariusza nowego odnoszące się do zmiennej liczebności populacji docelowej: najbardziej prawdopodobnego, minimalnego i maksymalnego.

**Struktura i zmiany w rynku leków:** na podstawie danych przekazanych wykonawcy analizy przez Wnioskodawcę dotyczących przejmowania rynku przez lek Tavneos w innych państwach oszacowano, iż wnioskowana technologia medyczna będzie przejmować rynek sukcesywnie, rok do roku, zaczynając od 12,3% w 1. roku, po 34,9% w 2. roku. Zgodnie z założeniami modelu ekonomicznego udział cyklofosfamidu i rytuksymabu w leczeniu obejmującym obie te terapie wynosi po 50%.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

**Populacja:** wnioskowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Tavneos to „Leczenie dorosłych pacjentów z ciężką, czynną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA)”. Szczegóły populacji docelowej określono w zapisach programu lekowego. Do oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano opinie ekspertów klinicznych, które przekazane zostały wykonawcy analizy BIA przez wnioskodawcę. Przejmowanie udziałów rynkowych przez lek Tavneos oszacowano na podstawie analogicznych przejęć innych państwach.

**Interwencje:** Tavneos (awakopan) vs SoC (szczegóły w tabeli 27. w niniejszej AWA).

**Długość cyklu:** 4 tygodnie (13 cykli/rok)

**Średni czas terapii:** [ ] (czas terapii obserwowany w innych krajach – dane nieopublikowane, dostarczone przez Wnioskodawcę).

**Kategorie kosztów:** koszt związany z zakupem leków (koszt preparatu Tavneos i koszt preparatów SoC), koszt monitorowania i utrzymania terapii i koszt związany z AE (szczegóły w rozdziale 5.1.2 niniejszej AWA).

**Źródła danych:** szczegóły opisano w rozdziale 5.1.2 niniejszej AWA

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Tavneos		SoC		SUMA	
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
<b>Bez RSS</b>						
<b>Scenariusz istniejący</b>						
Koszty preparatu Tavneos [zł]	0	0	0	0	0	0
Koszt leków [zł]	0	0	6 167 692	8 423 644	6 167 692	8 423 644
Koszty monitorowania i utrzymania terapii [zł]	0	0	683 647	2 570 947	683 647	2 570 947
Koszt AE [zł]	0	0	1 264 115	3 759 828	1 264 115	3 759 828
<b>Łączny koszt [zł]</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>8 115 455</b>	<b>14 754 420</b>	<b>8 115 455</b>	<b>14 754 420</b>
<b>Scenariusz nowy</b>						
Koszty preparatu Tavneos [zł]	12 031 895	42 457 881	0	0	12 031 895	42 457 881
Koszt leków [zł]	726 395	2 285 840	5 405 141	5 991 641	6 131 537	8 277 482
Koszty monitorowania i utrzymania terapii [zł]	81 887	448 075	599 124	2 098 953	681 010	2 547 028
Koszt AE [zł]	114 672	584 357	1 107 825	3 009 976	1 222 496	3 594 333
<b>Łączny koszt [zł]</b>	<b>12 954 848</b>	<b>45 776 153</b>	<b>7 112 090</b>	<b>11 100 571</b>	<b>20 066 938</b>	<b>56 876 724</b>
<b>Koszt inkrementalny</b>						
Koszty preparatu Tavneos [zł]	12 031 895	42 457 881	0	0	12 031 895	42 457 881
Koszt leków [zł]	726 395	2 285 840	-762 551	-2 432 003	-36 156	-146 163
Koszty monitorowania i utrzymania terapii [zł]	81 887	448 075	-84 524	-471 994	-2 637	-23 919
Koszt AE [zł]	114 672	584 357	-156 291	-749 852	-41 619	-165 496
<b>Łączny koszt [zł]</b>	<b>12 954 848</b>	<b>45 776 153</b>	<b>-1 003 365</b>	<b>-3 653 849</b>	<b>11 951 483</b>	<b>42 122 304</b>
<b>Z RSS</b>						
<b>Scenariusz istniejący</b>						
Koszty preparatu Tavneos [zł]	0	0	0	0	0	0
Koszt leków [zł]	0	0				
Koszty monitorowania i utrzymania terapii [zł]	0	0				
Koszt AE [zł]	0	0				
<b>Łączny koszt [zł]</b>	<b>0</b>	<b>0</b>				
<b>Scenariusz nowy</b>						
Koszty preparatu Tavneos [zł]			0	0		
Koszt leków [zł]						
Koszty monitorowania i utrzymania terapii [zł]						
Koszt AE [zł]						
<b>Łączny koszt [zł]</b>						

Kategoria kosztów	Tavneos		SoC		SUMA	
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
<b>Koszt inkrementalny</b>						
Koszty preparatu Tavneos [zł]			0	0		
Koszt leków [zł]						
Koszty monitorowania i utrzymania terapii [zł]						
Koszt AE [zł]						
<b>Łączny koszt [zł]</b>						

SoC - standardowe postępowanie terapeutycznego (ang. *standard of care*); RSS - instrument dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*)

Dla wariantu analizy **bez uwzględnienia RSS**, całkowite koszty refundacji terapii w populacji docelowej wyniosą 12 954 848 zł i 45 776 153 zł odpowiednio w 1. i 2. roku analizy, w tym koszty refundacji leku Tavneos 12 031 895 zł i 42 457 881 zł odpowiednio w 1. i 2. roku analizy. Pozytywna decyzja refundacyjna dla leku Tavneos wiązać się będzie ze wzrostem wydatków NFZ o 11 951 483 zł i 42 122 304 zł odpowiednio w 1. i 2. roku analizy.

Dla wariantu analizy **z uwzględnieniem RSS**, całkowite koszty refundacji terapii w populacji docelowej wyniosą [redacted] i [redacted] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy, w tym koszty refundacji leku Tavneos [redacted] i [redacted] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy. Pozytywna decyzja refundacyjna dla leku Tavneos wiązać się będzie ze wzrostem wydatków NFZ o [redacted] i [redacted] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy.

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 43. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Horyzont 2-letni zbieżny z obowiązywaniem decyzji refundacyjnej. Model umożliwi przeprowadzenie obliczeń dla dłuższego 4-letniego horyzontu odpowiadającemu 52 cyklom leczenia.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Przejęcie udziałów rynkowych w Polsce przez wnioskowany lek oparto na danych przejmowania udziałów w innych państwach. Brak informacji o metodyce tych kalkulacji, tj. jakie państwa stanowiły źródło danych i jak ostatecznie kalkulowano wartości udziałów
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Lek Tavneos nie jest refundowany, stąd brak danych z NFZ
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Patrz rozdział 3.1.2.2.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Patrz rozdział 3.1.2.2.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych odnoszących się do zmiennej liczebności populacji docelowej.

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Kategoria odpłatności w analizie jest zgodna z wnioskiem i spełnia kryteria ustawowe określone dla danej kategorii odpłatności – art. 14 ustawy o refundacji).

Przyjęto, że utworzona zostanie nowa grupa limitowa, co jest zasadne, biorąc pod uwagę przepisy art. 15 ustawy o refundacji.

Wnioskodawca

W zakresie ograniczeń analizy należy wymienić następujące kwestie:

- Niepewności dotyczące rzeczywistego stosowania leku – w analizie wykorzystano dane z modelu ekonomicznego opartego na badaniach klinicznych.
- Niepewność dotycząca liczebności populacji pacjentów. Dane dotyczące liczby pacjentów z wnioskowanym wskazaniem oraz włączanej do terapii preparatem Tavneos pochodzą z opinii ekspertów klinicznych oraz danych sprzedażowych innych państw przekazanych przez Wnioskodawcę. Niepewności odnośnie liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia wnioskowaną technologią testowano w wariancie minimalnym oraz maksymalnym. Należy dodać, że ekspert ankietowany przez Agencję wskazał zbliżoną wartość populacji docelowej w 1. roku refundacji.
- Zgodnie z ustawieniami modelu ekonomicznego, które zostały przyjęte w analizie ekonomicznej, koszty zdarzeń niepożądanych obejmują leczenie CKD (przewlekła choroba nerek, ang. chronic kidney disease) oraz zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w badaniu ADVOCATE .
- Koszt ESRD (schyłkowa niewydolność nerek, ang. end-stage renal disease) zawarty został w kosztach monitorowania i utrzymania terapii.

Kalkulacje kosztowe uwzględnione w analizie wpływu na budżet bazują na modelu ekonomicznym, stąd wszystkie ograniczenia analizy ekonomicznej mają zastosowanie również w analizie BIA.

Niektóre Agencje HTA zwracają uwagę w swoich rekomendacjach na przewidywany wyższy udział awakopanu w populacji docelowej, biorąc pod uwagę wysokie zapotrzebowanie na leczenie alternatywne wobec terapii glikokortykosteroidami (CADTH 2023, NCPE 2023). Problematiczne wydaje się również podejście wnioskodawcy do kwestii przestrzegania zaleceń (ang. compliance). Wnioskodawca w modelu ekonomicznym uwzględnił współczynnik stosowania się do leczenia wynoszący 86,4%. Współczynnik ten ma wpływ wyłącznie na obniżenie kosztów terapii, nie wpływa na skuteczność leczenia. Wskazany parametr ma zastosowanie wyłącznie w AE, a w analizie wpływu na budżet (BIA) został pominięty, co wpływa na transparentność i wiarygodność obliczeń.

W analizie BIA nie uwzględniono kosztów stosowania awakopanu w terapii podtrzymującej w fazie remisji jak również w przypadku nawrotu. Podejście to nie jest zrozumiałe, zważywszy na uwzględnienie tych kosztów w analizie ekonomicznej.

Analiza wrażliwości była ograniczona jedynie do analizy scenariuszy skrajnych bazujących na minimalnej i maksymalnej liczebności populacji docelowej, nie testowano wpływu innych parametrów na wyniki, co należy uznać za ograniczenie analizy.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych bazujących na minimalnej i maksymalnej liczebności populacji docelowej.



### Wariant minimalny

Dla wariantu analizy bez uwzględnienia RSS, całkowite koszty refundacji terapii w populacji docelowej wyniosą 11 811 774 zł i 41 725 874 zł odpowiednio w 1. i 2. roku analizy, w tym koszty refundacji wnioskowanej technologii 10 970 257 zł i 38 701 190 zł odpowiednio w 1. i 2. roku analizy. Pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii wiązać się będzie ze wzrostem wydatków refundacyjnych NFZ o 10 896 940 zł i 38 395 291 zł odpowiednio w 1. i 2. roku analizy.

Dla wariantu analizy z uwzględnienia RSS, całkowite koszty refundacji terapii w populacji docelowej wyniosą [redacted] i [redacted] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy, w tym koszty refundacji wnioskowanej technologii [redacted] i [redacted] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy. Pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii wiązać się będzie ze wzrostem wydatków refundacyjnych NFZ o [redacted] i [redacted] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy.

### Wariant maksymalny

Dla wariantu analizy bez uwzględnienia RSS, całkowite koszty refundacji terapii w populacji docelowej wyniosą 14 097 923 zł i 50 016 944 zł odpowiednio w 1. i 2. roku analizy, w tym koszty refundacji wnioskowanej technologii 13 093 532 zł i 46 391 513 zł odpowiednio w 1. i 2. roku analizy. Pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii wiązać się będzie ze wzrostem wydatków refundacyjnych NFZ o 13 006 026 zł i 46 025 074 zł odpowiednio w 1. i 2. roku analizy.

Dla wariantu analizy z uwzględnieniem RSS, całkowite koszty refundacji terapii w populacji docelowej wyniosą [redacted] i [redacted] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy, w tym koszty refundacji wnioskowanej technologii [redacted] i [redacted] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy. Pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii wiązać się będzie ze wzrostem wydatków refundacyjnych NFZ o [redacted] i [redacted] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy wykazała pewne ograniczenia dotyczące m.in.: nieuwzględnienia kosztów stosowania awakopanu w terapii podtrzymującej w fazie remisji jak również w przypadku nawrotu, które to koszty miałyby wpływ na podniesienie kosztów terapii awakopaniem. Wnioskodawca pominął również współczynnik „compliance”, który z kolei ma wpływ na obniżenie kosztów terapii (bez wpływa na skuteczność leczenia).

## 6.4. Komentarz Agencji

Objęcie refundacją leku Tavneos spowoduje wzrost wydatków po stronie płatnika. Istotny odsetek tych kosztów generowany przez koszt samego produktu leczniczego Tavneos. Parametry obarczone największą niepewnością to te związane z liczebnością populacji docelowej i przyszłymi udziałami w rynku leku Tavneos. Wyższe wartości tych parametrów przyczynią się do wzrostu kosztów po stronie płatnika publicznego. Na kwestie te zwracają uwagę w rekomendacjach również inne Agencje HTA: szkocka (SMC 2023), irlandzka (NCPE 2023) czy kanadyjska (CADTH 2023).

## **7. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Brak uwag do zapisów programu lekowego.

## 8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania awakopanu w analizowanych wskazaniach (GPA i MPA), przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <https://awttc.nhs.wales/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Australia – <https://www.pbs.gov.au/>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 09.11.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: „avacopan” i „Tavneos”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji, z czego 4 pozytywne (PBAC 2024, HAS 2022/2023, SMC 2023, NICE 2022) i 2 negatywne (NCPE 2023, CADTH 2023).

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na skuteczność awakopanu w zakresie osiągania remisji w porównaniu do prednizonu, mniejszą toksyczność glikokortykosteroidów (prawdopodobnie ze względu na ich mniejsze zużycie) czy akceptowalną efektywność kosztową awakopanu (na zaproponowanych warunkach), natomiast w przypadku rekomendacji negatywnych zwraca się uwagę na brak wystarczających dowodów na wpływ awakopanu na redukcję stosowania GKS jak również na poprawę jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL). Szczegóły zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 44. Rekomendacje refundacyjne dla leku Tavneos w leczeniu GPA i MPA

Organizacja rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
PBAC 2024	Terapia indukcyjna w leczeniu ciężkiej aktywnej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA) i ciężkiego aktywnego mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) w skojarzeniu ze schematem rytuksymabu lub cyklofosfamidu.	<b>Rekomendacja pozytywna warunkowa</b>  <u>Uzasadnienie:</u> U niektórych pacjentów awakopan zapewnia znaczną poprawę skuteczności w porównaniu z GKS. Akceptowalna efektywność kosztowa awakopanu przy cenie leku zaproponowanej przez PBAC oraz w przypadku następujących warunków: RSS oparty na zabezpieczeniu maksymalnych wydatków płatnika (cap) oraz usunięcie leczenia podtrzymującego i reindukcji z warunków finansowania (tj. pozostawienie wyłącznie indukcyjnej)
HAS 2022/2023*	W skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, czynną ziarniniakowością z zapaleniem naczyń lub mikroskopowym zapaleniem naczyń.	<b>Rekomendacja pozytywna</b>  <u>Uzasadnienie:</u> Postęp terapeutyczny w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką i aktywną GPA lub MPA. Brak klinicznej wartości dodanej - 5 (skala: 1 – 5, 1: znaczna, 5: brak) dla opakowania 30 tabl. – ocena w 2023 r. Niewielka kliniczna wartość dodana - 4 (skala: 1 – 5, 1: znaczna, 5: brak) dla opakowania 180 tabl. - ocena w 2022 r. Argumenty dla oceny w 2022 r. Nie mniejsza skuteczność awakopanu vs prednizon pod względem odsetka pacjentów z całkowitą remisją po 26 tyg. Wyższa skuteczność awakopanu nad prednizonem pod względem odsetka pacjentów z utrzymaniem się remisji po 52 tyg. Mniejsze zużycie GKS (średnia całkowita skumulowana dawka ok. 2,7 razy większa w grupie kontrolnej) i mniejsza toksyczność GKS w grupie awakopanu w porównaniu z grupą prednizonu. Akceptowalny profil bezpieczeństwa awakopanu; Wyniki wykazujące, że leczenie awakopaniem umożliwiło wyraźną redukcję stosowania GKS, bez wpływu na całkowite oszczędzania kortyzonu; Brak danych umożliwiających ocenę długoterminowych korzyści i bezpieczeństwa stosowania awakopanu (czas trwania badania: 52 tyg.);  Proponowany poziom refundacji: 65%.
SMC 2023	W skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem w leczeniu	<b>Rekomendacja pozytywna</b>

	dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną ziarniniakowością z zapaleniem naczyń lub mikroskopowym zapaleniem naczyń	<p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W badaniu III fazy awakopan wykazał nie mniejszą skuteczność (non-inferiority) niż prednizon pod względem remisji w 26. tyg. i wyższą skuteczność niż prednizon pod względem trwałej remisji w 52. tyg. u pacjentów z GPA lub MPA.</p> <p>Rekomendacja obowiązuje wyłącznie w kontekście zatwierdzonego przez NHSScotland programu dostępu pacjentów (PAS, ang. Patient Access Scheme) zapewniającego efektywność kosztową terapii lub PAS/ceny, która jest równoważna lub niższa.</p>
<b>NCPE 2023</b>	Leczenie dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną ziarniniakowością z zapaleniem naczyń i mikroskopowym zapaleniem naczyń	<p><b>Rekomendacja negatywna</b></p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Nieakceptowalna efektywność kosztowa w stosunku do standardowej terapii</p>
<b>CADTH 2023</b>	W leczeniu wspomagającym dorosłych pacjentów z ciężkim, aktywnym zapaleniem naczyń związanym z ANCA (ziarniniakowość z zapaleniem naczyń i mikroskopowym zapaleniem naczyń) w skojarzeniu ze terapią standardową terapią podstawową, w tym glikokortykosteroidów GKS. Awakopan nie eliminuje stosowania GKS.	<p><b>Rekomendacja negatywna</b></p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Jedno z badań klinicznych wykazało, że lek Tavneos w skojarzeniu z terapią standardową (w tym GKS i lekami immunosupresyjnymi) był tak samo skuteczny jak doustny prednizon (dawka 60 mg zmniejszana przez 20 tyg.) w skojarzeniu z terapią standardową pod względem redukcji objawów choroby w 26. tygodniu i był skuteczniejszy niż doustny prednizon pod względem utrzymania poprawy objawów w 52. tygodniu. Nie było jednak jasne, czy Tavneos oferował znaczącą korzyść kliniczną w porównaniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu zapalenia naczyń związanego z ANCA (AAV), głównie dlatego, że rytuksymab nie był stosowany jako terapia podtrzymująca w badaniu, co jest obecnie zalecane przez kanadyjskie wytyczne, i nie ma pewności co do istotności klinicznej różnic w wynikach pomiędzy grupami obejmujących ocenę czynności nerek, nawrót choroby i jakość życia (kwestionariusz SF-36v2).</p> <p>Brak wystarczających dowodów, aby stwierdzić, że Tavneos spełnia potrzeby pacjentów w zakresie zmniejszenia lub eliminacji stosowania GKS i ich skutków ubocznych, jak również poprawia ich jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL).</p>
<b>NICE 2022</b>	Awakopan w leczeniu ciężkiej aktywnej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń lub mikroskopowego zapalenia naczyń	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p>Awakopan w skojarzeniu z cyklofosfamidem lub rytuksymabem jest zalecany w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu jako opcja leczenia ciężkiej aktywnej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń lub mikroskopowego zapalenia naczyń u dorosłych. Jest on zalecany tylko wtedy, gdy firma zapewnia go zgodnie z umową handlową.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Dowody z badania klinicznego wskazały, że po roku awakopan w połączeniu ze standardową opieką (SoC) jest bardziej skuteczny w powstrzymaniu pogarszania się stanu zdrowia niż sama standardowa opieka. Sugeruje to również, że stosowanie awakopanu z SoC skutkuje mniejszą toksycznością GKS, prawdopodobnie z powodu mniejszego ogólnego zużycia.</p> <p>Oszacowania efektywności kosztowej stosowania awakopanu w połączeniu z SoC w porównaniu z samą SoC mieszczą się w zakresie, który NICE uznaje za opłacalne wykorzystanie zasobów NHS. W związku z tym zaleca się stosowanie awakopanu z cyklofosfamidem lub rytuksymabem.</p>
<p>* w 2022 i 2023 r. HAS wydał także pozytywne rekomendacje dotyczące wczesnego dostępu do terapii lekiem Tavneos</p> <p><a href="http://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-02/tavneos_ap34_decision_college_et_avis_ct.pdf">www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-02/tavneos_ap34_decision_college_et_avis_ct.pdf</a>,</p> <p><a href="http://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-03/tavneos_renouvellement_decision_et_avisdef_ap164.docx.pdf">www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-03/tavneos_renouvellement_decision_et_avisdef_ap164.docx.pdf</a></p>		

## 9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 45. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA.

Państwo	Opakowanie 30 tabl.			Opakowanie 180 tabl.		
	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	■	■	■	■	■	■
Belgia	■	■	■	■	■	■
Bułgaria	■	■	■	■	■	■
Chorwacja	■	■	■	■	■	■
Cypr	■	■	■	■	■	■
Czechy	■	■	■	■	■	■
Dania	■	■	■	■	■	■
Estonia	■	■	■	■	■	■
Finlandia	■	■	■	■	■	■
Francja	■	■	■	■	■	■
Grecja	■	■	■	■	■	■
Hiszpania	■	■	■	■	■	■
Holandia	■	■	■	■	■	■
Irlandia	■	■	■	■	■	■
Islandia	■	■	■	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■	■	■	■
Litwa	■	■	■	■	■	■
Luksemburg	■	■	■	■	■	■
Łotwa	■	■	■	■	■	■
Malta	■	■	■	■	■	■
Niemcy	■	■	■	■	■	■
Norwegia	■	■	■	■	■	■
Portugalia	■	■	■	■	■	■
Rumunia	■	■	■	■	■	■
Słowacja	■	■	■	■	■	■
Słowenia	■	■	■	■	■	■
Szwajcaria	■	■	■	■	■	■
Szwecja	■	■	■	■	■	■
Węgry	■	■	■	■	■	■
Włochy	■	■	■	■	■	■

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Tavneos w opakowaniu 30 tabl. ■ UE i EFTA (na 30 wskazanych). Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli powyżej.

## 10. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 09.08.2024 r. znak PLR.4500.1603.2024.12.DGO, PLR.4500.1603.2024.13.DGO (data wpływu do AOTMiT 30.08.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją i ustalenia ceny zbytu netto produktu leczniczego:

- Tavneos, Avacopanum, kaps. twarde, 10 mg, 30 szt, GTIN: 04150174419323
- Tavneos, Avacopanum, kaps. twarde, 10 mg, 180 szt, GTIN: 04150174419491

w ramach programu lekowego B.75. Leczenie chorych na aktywną postać ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA) (ICD-10: M31.3, M31.8)

### Problem zdrowotny

Choroby należące do grupy zapaleń naczyń związanych z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów (AAV – ang. ANCA-associated vasculitis)

*Ziarniniakowość z zapaleniem naczyń (GPA - granulomatosis with polyangiitis), ICD-10: M31.3*

Ziarniniakowość z zapaleniem naczyń (d. ziarniniakowość Wegenera) to martwicze zapalenie ziarniniakowe zwykle zajmujące górne i dolne drogi oddechowe oraz martwicze zapalenie naczyń zajmujące głównie małe i średnie naczynia (tj. włosniczki, żyłki, tętniczki, tętnice i żyły). Często przebiega z ogniskowym segmentowym kłębuszkowym zapaleniem nerek (KZN) z cechami martwicy i tworzeniem półksiężyców, zapaleniem naczyń oka, zapaleniem włosniczek płucnych z krwawieniem pęcherzykowym oraz ziarniniakowym i niezziarniniakowym zapaleniem toczącym się poza naczyniami krwionośnymi. Może mieć postać ograniczoną, zwłaszcza do górnych lub dolnych dróg oddechowych bądź oka. W takich przypadkach można nie znaleźć cech układowego zapalenia naczyń, ale jeśli się stwierdza kliniczne i patologiczne zmiany identyczne jak w drogach oddechowych u chorych na ziarniniakowość z zapaleniem naczyń, zwłaszcza gdy występują przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA), należy je zaliczyć do tej kategorii.

Częstość występowania w Europie wynosi 25–150/mln, a roczna zapadalność 5–20/mln. Zakres wieku zachorowania jest bardzo szeroki (od dzieciństwa po wiek podeszły), ale najczęściej chorują osoby w średnim wieku, rzadko dzieci. Choruje głównie (<80%) rasa biała.

Leczenie cyklofosfamidem z GKS zapewnia uzyskanie remisji u >90% chorych, a >80% przeżywa 8 lat. Nawrót choroby występuje u 20–50% chorych w ciągu 5 lat; po zakończeniu leczenia immunosupresyjnego na ogół w ciągu roku. Utrzymujące się miano ANCA (zwłaszcza PR3-ANCA) lub jego wzrost jest czynnikiem ryzyka nawrotu choroby. Przyczyną zgonu jest zwykle powikłanie choroby (niewydolność nerek lub oddechowa) lub leczenia (ciężkie zakażenie).

*Mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA - microscopic polyangiitis), ICD-10: M31.7, M31.8*

Mikroskopowe zapalenie naczyń to martwicze zapalenie naczyń, w którym złogi immunologiczne są skąpe lub ich nie ma; głównie zajmuje małe naczynia (tj. włosniczki, żyłki, tętniczki), może obejmować tętnice małego i średniego kalibru. Bardzo często przebiega z martwiczym kłębuszkowym zapaleniem nerek (KZN; częste zajęcie tylko nerek), rzadziej z zapaleniem włosniczek płucnych. Nie stwierdza się procesu zapalnego poza naczyniami krwionośnymi, w tym zapalenia ziarniniakowego.

Częstość występowania w Europie wynosi do 65/mln, a roczna zapadalność 3 – 11/mln. Występuje zwykle po 40. rż.

Ryzyko zgonu jest największe przy współistnieniu zmian nerkowych i płucnych. Przewlekłej dializoterapii ostatecznie wymaga 20-25% chorych

### Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory wnioskodawca wskazał standardowe postępowanie (SoC) w przypadku ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA). W fazie indukcji: rytuksymab lub cyklofosfamid stosowane w skojarzeniu z glikokortykosteroidami (prednizon lub prednizolon), natomiast w fazie podtrzymania: rytuksymab lub azatiopryna lub metotreksat stosowane w skojarzeniu z glikokortykosteroidami (prednizon lub prednizolon). Wybór można uznać za zasadny, choć de facto komparatorem jest tu zastosowanie glikokortykosteroidów, które nie są podawane w ramieniu awakopanu. Awakopan jest w tym przypadku terapią dodaną (ang. add-on) do SoC.



## Analiza skuteczności

Odsetek pacjentów osiągających remisję zarówno w 12. (CLEAR) lub 26. tygodniu (ADVOCATE), nie różnił się istotnie statystycznie pomiędzy grupami awakopanu i prednizon, zarówno w wynikach poszczególnych badań oraz metaanalizie tych badań (ze względu na heterogeniczność badań wyniki metaanalizy należy interpretować z ostrożnością). W zakresie wczesnej remisji choroby w badaniu CLEAR nie odnotowano istotnej różnicy między grupami. W badaniu ADVOCATE zakresie trwałej remisji odnotowano istotną statystycznie różnicę dla pacjentów stosujących awakopan (RD =0,11, p=0,04; NNTB=9,27).

Odpowiedź na leczenie wg BVAS (zmniejszenie wyniku o co najmniej 50%, bez pogorszenia i bez przyjmowania GKS) w badaniu CLEAR nie różniła się istotnie między terapiami.

Wpływ terapii na toksyczność GKS oceniano w badaniu ADVOCATE. W zakresie zmiany GTI-CWS odnotowano istotną statystycznie redukcję toksyczności w 26. tygodniu przy zastosowaniu awakopanu: -16,9 ( 26,32; -7,48) punktów w skali GTI CWS. W zakresie zmiany łącznej oceny poprawy toksyczności GKS w 26. tygodniu (GTI-AIS) odnotowano istotnie statystyczną różnicę w redukcji toksyczności przy stosowaniu awakopanu w porównaniu do prednizonu: -12,2 (-21,90; -2,50) punktów (wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie skutków toksycznych).

W badaniu ADVOCATE w zakresie zmiany wyniku wskaźnika eGFR w 52. tygodniu odnotowano istotną statystycznie różnicę przy zastosowaniu awakopanu tj.: 3,2 (95% CI: 0,43; 5,97) ml/min. Różnica była również istotna w tym badaniu w 26. tygodniu obserwacji, MD=2,90 (95% CI: 0,03; 5,77). W badaniu CLEAR w 12. tyg. różnica nie była istotna. Metaanaliza w obliczeniach Agencji dla zmiany eGFR w 12. (CLEAR) lub 26. tygodniu (ADVOCATE) wskazała na istotną różnicę między ocenianymi grupami.

W badaniu ADVOCATE Nawrót choroby w 52 tyg. obserwacji miało łącznie 16 ze 158 pacjentów (10,1%) w grupie otrzymującej awakopan i 33 ze 157 pacjentów (21,0%) w grupie otrzymującej prednizon (współczynnik ryzyka nawrotu po remisji awakopan vs. prednizon wyniósł 0,46 (95% CI, 0,25 do 0,84)).

W ocenie jakości życia związanego ze zdrowiem w badaniu ADVOCATE w zakresie zmiany wyniku w ankiecie EQ-5D-5L VAS w 52. tygodniu odnotowano istotną statystycznie różnicę przy zastosowaniu awakopanu tj.: 5,9 (2,02; 9,78) punktów. Również wynik komponentu fizycznego w formularzu SF-36 był istotnie wyższy w grupie awakopanu zarówno w 26. jak i 52. tygodniu (o odpowiednio 3,11 pkt i 2,35 pkt). Wyniki komponentu psychicznego formularza SF-36 oraz wyniki jakości życia w obu formularzy w badaniu CLEAR nie różniły się istotnie między grupami (w badaniu CLEAR pomiary były dostępne dla ok. połowy pacjentów).

## Analiza bezpieczeństwa

W większości przedstawionych zdarzeń niepożądanych różnice między ocenianymi interwencjami nie były istotne statystycznie. Istotną różnicę raportowano dla punktu końcowego dotyczącego jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych potencjalnie związanych z GKS zarówno w badaniu ADVOCATE (RD=-0,14, p0,003; NNTB=7) jak i metaanalizie (RD=-0,14, p=0,002; NNTB=7), które występowały rzadziej w grupie awakopanu. W badaniu CLEAR różnica w zakresie tego punktu nie była istotna.

Na podstawie informacji zawartych w ChPL leku Tavneos najczęstszymi działaniami niepożądanymi są: nudności (23,5%), ból głowy (20,5%), spadek liczby krwinek białych (18,7%), zakażenie górnych dróg oddechowych (14,5%), biegunka (15,1%), wymioty (15,1%) oraz zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (15,1%). Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi są zaburzenia czynności wątroby (5,4%) oraz zapalenie płuc (4,8%).

## Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA), w której jako komparator przyjęto aktualną terapię standardową (SoC – ang. *standard of care*), określone jako stosowanie w fazie indukcji: rytuksymab lub cyklofosfamid oraz w fazie remisji: azatiopryna/metotreksat/rytuksymab oraz glikokortykoidy w obu fazach terapii. Awakopan jako terapia dodana do SoC porównywana jest z glikokortykoidami.

W ocenie analityków Agencji **nie zachodzą** okoliczności art. 13. ust. 3. Ustawy o refundacji – wnioskodawca przedstawił badanie randomizowane, w którym wskazano na wyższą skuteczność produktu względem technologii refundowanych na dzień złożenia wniosku (vs. prednizon).

Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika (NFZ) oraz wspólnej. Nie przedstawiono wyników analiz z perspektywy społecznej.

Wnioskodawca zaproponował dla wnioskowanych interwencji RSS w postaci:

[REDACTED]

Zgodnie ze scenariuszem podstawowym wnioskodawcy współczynnik ICUR z perspektywy NFZ wyniósł:

- bez RSS - 1 040 878 zł/QALY;

- z RSS - [REDACTED] zł/QALY.

Oszacowanie progowej cen zbytu netto (CZN) zgodnie z założeniami wnioskodawcy:

- opak. 30 kaps. – [REDACTED]
- opak. 180 kaps. - [REDACTED]

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy obarczona jest szeregiem założeń i ograniczeń, w szczególności:

- Konstrukcją modelu (patrz – rozdział 5.3.1);
- Ograniczeniami dot. interpretacji efektów klinicznych wnioskowanej substancji – nie jest jasne czy wnioskowana interwencja w modelu wpływa na współczynnik i czas do remisji choroby, czy na zużycie glikokortykoidów (należy podkreślić, że zgodnie z informacjami o badaniu ADVOCATE chorzy stosowali GC poza protokołem również w ramieniu AVA);
- W analizie nie wskazano o zastosowaniu *compliance*, co ogranicza wiarygodność i transparentność analizy.

Wyniki walidacji konwergencji z innymi analizami ekonomicznymi dla ocenianego problemu zdrowotnego oraz technologii pozwalają na wyciągnięcie zbieżnych wniosków dotyczących efektywności kosztowej terapii jak zaprezentowane w oszacowaniach Agencji. W ramach walidacji stwierdzono istotne odchylenia dyspersji wyników kosztowych prezentowanych w innych analizach na podstawie przedstawionego modelu elektronicznego.

Reanaliza Agencji uwzględniająca alternatywną parametryzację, zastosowanie rytuksymabu w terapii podtrzymującej wykazała dla perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS i ważonego udziału CYC/RTX:

- Współczynnik ICUR = [REDACTED] zł/QALY;
- Ceny progowe:
  - Za opak. 30 kaps – [REDACTED]
  - Za opak. 180 kaps – [REDACTED]

Wyniki analiz wrażliwości wykazywały dużą zmienność wartości ICUR, w analizie probabilistycznej prawdopodobieństwo efektywności kosztowej wyniosło [REDACTED].

#### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Dla wariantu analizy **bez uwzględnienia RSS**, całkowite koszty refundacji terapii w populacji docelowej wyniosą 12 954 848 zł i 45 776 153 zł odpowiednio w 1. i 2. roku analizy, w tym koszty refundacji leku Tavneos 12 031 895 zł i 42 457 881 zł odpowiednio w 1. i 2. roku analizy. Pozytywna decyzja refundacyjna dla leku Tavneos wiązać się będzie ze wzrostem wydatków NFZ o 11 951 483 zł i 42 122 304 zł odpowiednio w 1. i 2. roku analizy.

Dla wariantu analizy **z uwzględnieniem RSS**, całkowite koszty refundacji terapii w populacji docelowej wyniosą [REDACTED] i [REDACTED] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy, w tym koszty refundacji leku Tavneos [REDACTED] i [REDACTED] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy. Pozytywna decyzja refundacyjna dla leku Tavneos wiązać się będzie ze wzrostem wydatków NFZ o [REDACTED] i [REDACTED] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy.

#### Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag do zapisów programu lekowego.

#### Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 6 rekomendacji, z czego 4 pozytywne (PBAC 2024, HAS 2022/2023, SMC 2023, NICE 2022) i 2 negatywne (NCPE 2023, CADTH 2023).

## **11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych**

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

## 12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
<b>Assmann 2024</b>	Assmann G., El-Baraa A., Peter K., et al. Avacopan in ANCA-associated vasculitis received intensified induction therapy with cyclophosphamide plus rituximab - retrospective observation two-centre study of 30 patients. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2024, 83(Suppl 1), 1962.
<b>Cortazar 2023</b>	Cortazar F.B., Niles J.L., Jayne D.R.W., et al. Renal Recovery for Patients with ANCA-Associated Vasculitis and Low eGFR in the ADVOCATE Trial of Avacopan. <i>Kidney International Reports</i> 2023, 8(4), 860–870.
<b>Gabilan 2021</b>	Gabilan C. Pfirmann P. Ribes D. et al. Avacopan as First-Line Treatment in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Steroid-Sparing Option, <i>Kidney Int Rep</i> , 2022 Jan 30;7(5):1115-1118.
<b>Jayne 2017</b>	Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, et al. CLEAR Study Group, Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis, <i>J Am Soc Nephrol</i> , 2017 Sep;28(9):2756-2767.
<b>Jayne 2021</b>	Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P; ADVOCATE Study Group, Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis, <i>N Engl J Med</i> , 2021 Feb 18;384(7):599-609.
<b>Merkel 2020</b>	Merkel PA, Jayne DR, Wang C, Hillson J, Bekker P, Evaluation of the Safety and Efficacy of Avacopan, a C5a Receptor Inhibitor, in Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis Treated Concomitantly With Rituximab or Cyclophosphamide/Azathioprine: Protocol for a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Phase 3 Trial, <i>JMIR Res Protoc</i> , 2020 Apr 7;9(4):e16664.
<b>Merkel 2022</b>	Merkel, P., Yue, H., DeGoma, E., Bekker, P., & Jayne, D. Effect of avacopan on relapse rates and relapse-free time in patients with ANCA-associated vasculitis, results of the phase 3 ADVOCATE study (CN-02460273). <i>Ann Rheum Dis</i> 2022, 81: 120. <a href="https://ard.bmj.com/content/81/Suppl_1/120">https://ard.bmj.com/content/81/Suppl_1/120</a>
<b>NCT1363388</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT01363388?tab=results#outcome-measures">https://clinicaltrials.gov/study/NCT01363388?tab=results#outcome-measures</a>
<b>Strand 2021</b>	Strand, V., Bekker, P., Yue, H., Jayne, D., & Merkel, P. The effect of treatment with the complement C5a receptor inhibitor avacopan on health-related quality of life in ANCA-associated vasculitis [abstract]. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2021; 73 (SUPPL 9), 1990-2.
<b>Strand 2023</b>	Strand V, Jayne DRW, Horomanski A, Yue H, Bekker P, Merkel PA; ADVOCATE Study Group. The impact of treatment with avacopan on health-related quality of life in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a post-hoc analysis of data from the ADVOCATE trial. <i>Lancet Rheumatol.</i> 2023 Aug;5(8):e451-e460.
<b>van Leeuwen 2022</b>	van Leeuwen JR, Bredewold OW, van Dam LS, et al. Compassionate Use of Avacopan in Difficult-to-Treat Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis, <i>Kidney International Reports</i> 2022 7:3 (624-628).
<b>van Leeuwen 2023</b>	van Leeuwen JR, Popov T, Obergefell A, Rabelink TJ, Teng YKO. Preliminary Assessment of Safety and Tolerability of Avacopan During the Early Access Program for ANCA-Associated Vasculitis. <i>Biologics.</i> 2023 Jan 25;17:11-14.
<b>Wood 2024</b>	Wood S., Khan F.A., Aslam A., et al. Real world use and outcomes of avacopan for ANCA-associated vasculitis differ from clinical trials: a multicentre UK cohort study. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2024; 83(Suppl 1), 382–383.
<b>Zonozi 2024</b>	Zonozi R., Aqeel F., Le D., Cortazar F.B., et al. Real-World Experience With Avacopan in Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Vasculitis. <i>Kidney International Reports</i> 2024; 9(6): 1783–1791.
<b>Schirmer 2023</b>	Schirmer JH, Sanchez-Alamo B, Hellmich B, et al. Systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis (AAV): part 1—treatment of granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. <i>RMD Open</i> 2023;9:e003082. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003082
<b>Watanabe 2022</b>	Watanabe R, Oshima M, Nishioka N, et al. Systematic review and meta-analysis for 2023 clinical practice guidelines of the Japan research committee of the ministry of health, labour, and welfare for intractable vasculitis for the management of ANCA-associated vasculitis, <i>Mod Rheumatol</i> , 2022 Sep 16:roac114.
<b>Walters 2020</b>	Walters, Willis, Cooper, Craig, Interventions for renal vasculitis in adults, <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i>
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
<b>CADTH 2023</b>	CADTH Reimbursement Recommendation. Avacopan (Tavneos). <i>Canadian Journal of Health Technologies.</i> August 2023 Volume 3 Issue 8. <a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/SR0732REC-Tavneos-KH_BF-KH-meta.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/SR0732REC-Tavneos-KH_BF-KH-meta.pdf</a> [dostęp: 09.11.2024]
<b>EULAR 2024</b>	Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, i in. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. <i>Ann Rheum Dis</i> 2024;83:30–47.
<b>HAS 2022</b>	<a href="http://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19742_TAVNEOS_PIC_INS_AvisDef_CT19742.pdf">www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19742_TAVNEOS_PIC_INS_AvisDef_CT19742.pdf</a> [dostęp: 09.11.2024]
<b>HAS 2023</b>	<a href="http://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20182_TAVNEOS_PIS_INS_AvisDef_CT20182.pdf">www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20182_TAVNEOS_PIS_INS_AvisDef_CT20182.pdf</a> [dostęp: 09.11.2024]
<b>HAS 2022/2023</b>	<a href="http://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19742_TAVNEOS_PIC_INS_AvisDef_CT19742.pdf">www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19742_TAVNEOS_PIC_INS_AvisDef_CT19742.pdf</a> [dostęp: 09.11.2024] <a href="http://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20182_TAVNEOS_PIS_INS_AvisDef_CT20182.pdf">www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20182_TAVNEOS_PIS_INS_AvisDef_CT20182.pdf</a> [dostęp: 09.11.2024]
<b>KDIGO 2024</b>	Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) ANCA Vasculitis Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA) – Associated Vasculitis. <i>Kidney Int.</i> 2024;105(3S):S71–S116.

<b>NICE 2022</b>	Avacopan for treating severe active granulomatosis with polyangiitis or microscopic polyangiitis. Technology appraisal guidance. Published: 21 September 2022. <a href="http://www.nice.org.uk/guidance/ta825">www.nice.org.uk/guidance/ta825</a> [dostęp: 09.11.2024]
<b>NCPE 2023</b>	NCPE Assessment Technical Summary. Avacopan (Tavneos®). HTA ID: 22009. 20 July 2023. Applicant: Vifor Pharma. <a href="https://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2023/07/Avacopan-Tavneos-HTA-ID-22009-Technical-Summary.pdf">https://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2023/07/Avacopan-Tavneos-HTA-ID-22009-Technical-Summary.pdf</a> [dostęp: 09.11.2024]
<b>PBAC 2024</b>	PBAC Public Summary Document - March 2024 PBAC Meeting. AVACOPAN, Capsule 10mg, Tavneos®, Seqirus (Australia) Pty Ltd. <a href="https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2024-03/files/avacopan-psd-march-2024.pdf">https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2024-03/files/avacopan-psd-march-2024.pdf</a> [dostęp: 09.11.2024]
<b>SMC 2023</b>	Avacopan hard capsules (Tavneos®). Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma UK Ltd. SMC2578. Published 13 November 2023. <a href="https://scottishmedicines.org.uk/media/7938/avacopan-tavneos-final-oct-2023-for-website.pdf">https://scottishmedicines.org.uk/media/7938/avacopan-tavneos-final-oct-2023-for-website.pdf</a> [dostęp: 09.11.2024]
<b>Pozostałe publikacje</b>	
<b>CADTH 2023</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Avacopan (Tavneos) CADTH Reimbursement Review. Canadian Journal of Health Technologies. 2023;3(10):1-149
<b>Dębska-Ślizień 2024</b>	Dębska-Ślizień A, Rutkowski B, Jagodziński P, Rutkowski P, Przygoda J et al. Aktualny stan leczenia nerkozastępczego w Polsce – 2023. Nefrologia i dializoterapia polska. 2024;28(1):3-18
<b>Draibe 2024</b>	Draibe J, Espigol-Frigole G, Cid MC, Prados MC, Guillen E, et al. The real-world use and effectiveness of avacopan in routine practice for the treatment of ANCA vasculitis. First experiences in Spain. Rheumatology (Oxford). 2024;keae534
<b>ERG 2022</b>	Howick J, Al M, Armstrong N, Ahmadu C, Wetzelaer P, Posadski P, Penton H, Stirk L, Wolff R, Kleijnen J. Avacopan for treating anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis [ID1581]: a Single Technology Assessment. York: Kleijnen Systematic Reviews Ltd, 2022.
<b>Gabilan 2024</b>	Galiban C, Belliere J, Moranne O, Pfirmann P, Samson M, et al. Avacopan for anti-neutrophil cytoplasm antibodies-associated vasculitis: a multicenter real-world study. Rheumatology (Oxford). 2024;keae359
<b>Hill 2016</b>	Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. PloS One. 2016;11(7):e0158765
<b>Jommi 2018</b>	Jommi C, Armeni P, Battista M, di Procolo P, Conte G, et al. The Cost of Patients with Chronic Kidney Failure Before Dialysis: Results from the IRIDE Observational Study. Pharmacoecoon Open. 2018;2(4):459-46
<b>Macia 2024</b>	Macia M, Diaz-Encarnacion M, Solans-Laque R, Mallol E, Castells A, et al. A projected cost-utility analysis of avacopan for the treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in Spain. Expert Review Of Pharmacoeconomics & Outcomes Research. 2024;24(2):227-35
<b>NICE 2022</b>	National Institute for Health and Care Excellence. Avacopan for treating severe active granulomatosis with polyangiitis or microscopic polyangiitis – Technology appraisal guidance. 2022. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta825">https://www.nice.org.uk/guidance/ta825</a> [dostęp: 08.11.2024 r.]
<b>PTT 2010</b>	Polskie Towarzystwo Transplantacyjne. Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych. Red: Durlik M, Rowiński W. Fundacja Zjednoczeni dla Transplantacji, Index Copernicus International S.A. Warszawa grudzień 2010 ISBN: 978-83-909231-9-2
<b>RA 2022</b>	Baker R, Mark P, Patel R, Stevens K, Palmer N. Post-Operative Care in the Kidney Transplant Recipient British Transplantation Society. 2022. <a href="https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2017/06/FINAL_PostOperative_Care_Guideline.pdf">https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2017/06/FINAL_PostOperative_Care_Guideline.pdf</a> [dostęp: 06.11.2024 r.]
<b>Scherbacher 2024</b>	Scherbacher PJ, Hellmich B, Feng Y-S, et al. Prospective study of complications and sequelae of glucocorticoid therapy in ANCA-associated vasculitis. RMD Open 2024;10:e003956. doi:10.1136/rmdopen-2023-003956
<b>Stone 2022</b>	Stone JH, McDowell J, Jayne DRW, et al. The glucocorticoid toxicity index: Measuring change in glucocorticoid toxicity over time. Seminars in Arthritis and Rheumatism 2022, 55:152010. <a href="https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2022.152010">https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2022.152010</a>
<b>Strand 2011</b>	Strand V, Boers M, Idzerda L, et al. It's Good to Feel Better But It's Better To Feel Good and Even Better to Feel Good as Soon as Possible for as Long as Possible. Response Criteria and the Importance of Change at OMERACT 10. The Journal of Rheumatology 2011; 38:8; doi:10.3899/jrheum.110392
<b>UKRR 2024</b>	UK Renal Registry (2024) UK Renal Registry 26th Annual Report – data to 31/12/2022, Bristol, UK. Available from <a href="https://ukkidney.org/audit-research/annual-report">https://ukkidney.org/audit-research/annual-report</a>
<b>Walsh 2011</b>	Walsh M, Mukhtyar C, Mehr A, et al. Health-related quality of life in patients with newly diagnosed antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Arthritis Care and Research 2011; 63(7): 1055-61 <a href="https://doi.org/10.1002/acr.20471">https://doi.org/10.1002/acr.20471</a>
<b>Walsh 2020</b>	Walsh M, Merkel PA, Peh CA et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. N Engl J Med 2020;382:622-631 10.1056/NEJMoa1803537
<b>Zimmermann 2024</b>	Zimmermann J, Sonnemann J, Jabs WJ, Schonermarck U, Vielhauer V, et al. Avacopan in Anti-Neutrophil Cytoplasmic Autoantibodies-Associated Vasculitis in a Real-Word Setting. Kidney International Report. 2024;9:2803-8
<b>ZN 2023</b>	Zorginstituut Nederland. Farmaco-economisch rapport voor avacopan (Tavneos®) bij de behandeling van ANCAgeassocieerde vasculitis (GPA en MPA). Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). 13.02.2023, <a href="https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/zinl/documenten/adviezen/2023/06/15/gvs-advies-avacopan-tavneos-bij-de-behandeling-van-bepaalde-patienten-met-granuloamatose-met-polyangiitis-gpa-of-microscopische-polyangiitis-mpa/GVS-advies+avacopan+%28Tavneos%C2%AE%29+bij+de+behandeling+van+bepaalde+pati%C3%ABnten+met+GPA+of+MPA.pdf">https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/zinl/documenten/adviezen/2023/06/15/gvs-advies-avacopan-tavneos-bij-de-behandeling-van-bepaalde-patienten-met-granuloamatose-met-polyangiitis-gpa-of-microscopische-polyangiitis-mpa/GVS-advies+avacopan+%28Tavneos%C2%AE%29+bij+de+behandeling+van+bepaalde+pati%C3%ABnten+met+GPA+of+MPA.pdf</a> [dostęp: 07.11.2024 r.]

## 13. Załączniki

### Zał. 1. Strategie wyszukiwania Agencji

**Tabela 46. Strategia wyszukiwania badań w bazie Pubmed, data wyszukiwania: 23.09.2024**

#	Kwerenda	Wynik
#16	Search: #4 and #9 and #13 Filters: English, Polish Sort by: Most Recent	13
#15	Search: #4 and #9 and #13 Filters: English Sort by: Most Recent	13
#14	Search: #4 and #9 and #13 Sort by: Most Recent	15
#13	Search: trial[Title/Abstract] OR study[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	11 047 681
#9	Search: #6 or #7 or #8 Sort by: Most Recent	11 147
#8	Search: Granulomatosis with polyangiitis[Title] OR Wegener's granulomatosis[Title] OR Microscopic polyangiitis[Title] OR Micropolyangiitis[Title] OR ANCA-associated vasculitis[Title] Sort by: Most Recent	7,808
#7	Search: "Microscopic Polyangiitis"[Mesh] Sort by: Most Recent	829
#6	Search: "Granulomatosis with Polyangiitis"[Mesh] Sort by: Most Recent	8 126
#4	Search: #2 or #3 Sort by: Most Recent	98
#3	Search: avacopan[Title] OR tavneos[Title] OR CCX168[Title] Sort by: Most Recent	84
#2	Search: "avacopan"[Supplementary Concept] Sort by: Most Recent	62

**Tabela 47. Strategia wyszukiwania badań w bazie Embase (Ovid), data wyszukiwania: 23.09.2024**

#	Kwerenda	Wynik
1	(avacopan or tavneos or CCX168).kf,kw,ti.	199
2	exp avacopan/	486
3	1 or 2	514
4	(Granulomatosis with polyangiitis or Wegener's granulomatosis or Microscopic polyangiitis or Micropolyangiitis or ANCA-associated vasculitis).kf,kw,ti.	11 404
5	exp Wegener granulomatosis/	13 036
6	exp microscopic polyangiitis/	4 536
7	4 or 5 or 6	19 315
8	(trial or study).ab,kf,kw,ti.	13 215 381
9	3 and 7 and 8	88
10	limit 9 to (english or polish)	83

**Tabela 48. Strategia wyszukiwania badań w bazie Cochrane, data wyszukiwania: 23.09.2024**

#	Kwerenda	Wynik
#1	(avacopan OR tavneos OR CCX168):ti (Word variations have been searched)	76
#2	MeSH descriptor: [] explode all trees	0
#3	#1 or #2	76
#4	(Granulomatosis with polyangiitis OR Wegener's granulomatosis OR Microscopic polyangiitis OR Micropolyangiitis OR ANCA-associated vasculitis):ti (Word variations have been searched)	514
#5	MeSH descriptor: [Granulomatosis with Polyangiitis] explode all trees	117
#6	MeSH descriptor: [Microscopic Polyangiitis] explode all trees	52
#7	#4 or #5 or #6	552
#8	#3 and #7	47



**Załącznik B.75.****LECZENIE CHORYCH NA AKTYWNA POSTAĆ ZIARNINIAKOWATOŚCI Z ZAPALENIEM NACZYŃ (GPA) LUB MIKROSKOPOWE ZAPALENIE NACZYŃ (MPA) (ICD-10: M31.3, M31.8)**

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Pacjent jest kwalifikowany do programu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia zmierniowości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA), powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>W programie finansuje się leczenie GPA lub MPA:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) rytuksymabem,</li> <li>2) rytuksymabem w skojarzeniu z avacopanem,</li> <li>3) avacopanem (w przypadku wskazań do terapii skojarzonej z cyklofosfamidem, jako element tej terapii),</li> </ol> <p><u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</u></p> <p><b>2. Kryteria kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wiek 18 lat i więcej;</li> <li>2) rozpoznanie zmierniowości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA);</li> <li>3) ciężka lub uogólniona postać choroby, czyli choroba przebiegająca z zagrożeniem funkcji zajętych narządów lub z zagrożeniem życia;</li> <li>4) wysoka aktywność choroby (2.1.);</li> <li>5) nieskuteczność lub przeciwwskazania do standardowej terapii indukującej remisję (2.2.).</li> </ol>	<p><b>1. Dawkowanie i sposób podawania rytuksymabu</b></p> <p>Rytuksymab podaje się zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>Po indukcji remisji w wyniku stosowania rytuksymabu zalecane jest stosowanie leczenia podtrzymującego remisję.</p> <p>Leczenie podtrzymujące rytuksymabem w ramach programu można rozpocząć po potwierdzeniu adekwatnej odpowiedzi na leczenie indukcyjne rytuksymabem (ocena przeprowadzona po 180 dniach (<math>\pm 14</math>) od rozpoczęcia leczenia indukcyjnego rytuksymabem), jednak nie wcześniej niż 16 tygodni po podaniu ostatniego wlewu leku.</p> <p><b>2. Dawkowanie i sposób podawania avacopanu</b></p> <p>Avacopan należy podawać w skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem zgodnie ze schematem leczenia opisanym w aktualnym ChPL.</p> <p>Zalecana i jednocześnie maksymalna dawka dobowo avacopanu to 30 mg przyjmowane dwa razy dziennie.</p> <p>Leczenie avacopanem w ramach programu prowadzi się przez maksymalnie 52 tygodnie.</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji do programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) określenie poziomu aktywności choroby przy użyciu skali BVAS/WG;</li> <li>2) badanie ogólne moczu;</li> <li>3) dobowa proteinuria (jeśli dotyczy);</li> <li>4) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>5) OB;</li> <li>6) aminotransferaza alaninowa (AlAT);</li> <li>7) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT);</li> <li>8) bilirubina – w przypadku kwalifikacji do leczenia avacopanem;</li> <li>9) białko C-reaktywne (CRP);</li> <li>10) kreatynina;</li> <li>11) eGFR;</li> <li>12) przeciwciała anty-HCV;</li> <li>13) przeciwciała anty-HBc;</li> <li>14) obecność antygenów HBs;</li> <li>15) przeciwciała anty-HIV;</li> <li>16) przeciwciała przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (c-ANCA i p-ANCA);</li> <li>17) stężenie immunoglobulin: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) IgG;</li> </ol> </li> </ol>

<p>6) brak przeciwwskazań do stosowania leku określonych w odpowiedniej Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>Kryteria kwalifikacji do leczenia: rytuksymabem - muszą być spełnione łącznie, avacopanem – muszą być spełnione kryteria pkt 1, 2, 3, 4, 6 oraz</p> <p>a) pacjent musi zostać zakwalifikowany do leczenia rytuksymabem albo b) w opinii lekarza prowadzącego mieć wskazania do leczenia cyklofosfamidem.</p> <p>Do programu można zakwalifikować również pacjentów z innymi niż wymienione postacią zmiennokowatości z zapaleniem naczyń lub mikroskopowego zapalenia naczyń, niezależnie od wartości BVAS/WG i poziomu przeciwciał ANCA, które z uwagi na ciężki przebieg choroby grożą znacznym pogorszeniem stanu zdrowia - po uzyskaniu zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia zmiennokowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA).</p> <p><b>3. Definicje</b></p> <p><b>3.1. Wysoka aktywność choroby to:</b></p> <p>1) co najmniej 3 punkty w skali BVAS/WG, w tym występowanie co najmniej 1 objawu dużego aktywnej choroby oraz obecność przeciwciał ANCA (c-ANCA lub p-ANCA) w surowicy lub 2) co najmniej 3 punkty w skali BVAS/WG, obecność przeciwciał ANCA (c-ANCA lub p-ANCA) w surowicy, ciężki stan ogólny chorego w ocenie lekarza oraz konieczność długotrwałego stosowania glikokortykosteroidów (min. 6 miesięcy) w dawce większej jak 10 mg na dobę w przeliczeniu na prednizon, która niesie ze sobą duże ryzyko działań niepożądanych – nie dotyczy avacopanu.</p> <p><b>3.2. Nieskuteczność terapii standardowej to:</b></p> <p>1) brak poprawy definiowanej jako zmniejszenie aktywności choroby w skali BVAS/WG o co najmniej 50% po 3 miesiącach standardowego leczenia indukcyjnego lub</p>	<p>Czasowe wstrzymanie leczenia oraz sposób podawania, w tym ewentualne zmniejszenie dawki, prowadzone zgodnie z aktualną ChPL lub przyjętą praktyką kliniczną.</p>	<p>b) IgM, c) IgA; 18) EKG; 19) RTG lub TK klatki piersiowej (do 1 miesiąca przed kwalifikacją); 20) Quantiferon w kierunku zakażenia prątkiem gruźlicy.</p> <p><b>2. Monitorowanie leczenia rytuksymabem</b></p> <p><b>2.1. Pacjenta poddaje się ocenie bezpieczeństwa i skuteczności terapii po 90 i 180 dniach (+/- 14 dni) od rozpoczęcia leczenia indukcyjnego rytuksymabem wykonując następujące badania:</b></p> <p>1) badanie ogólne moczu; 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) aminotransferaza alaninowa (AlAT); 4) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); 5) eGFR; 6) kreatynina.</p> <p><b>2.2. Oprócz badań wymienionych w pkt 2.1 po 180 dniach (+/- 14 dni) od rozpoczęcia leczenia indukcyjnego rytuksymabem należy wykonać następujące badania:</b></p> <p>1) określenie poziomu aktywności choroby przy użyciu skali BVAS/WG; 2) dobowa proteinuria (jeśli dotyczy); 3) OB; 4) białko C-reaktywne (CRP); 5) przeciwciała przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (c-ANCA i p-ANCA); 6) stężenie immunoglobulin: a) IgG, b) IgM,</p>
--	---	---

<p>2) utrzymywanie się aktywnej choroby definiowanej jako obecność co najmniej 1 dużego lub 3 małych objawów aktywnej choroby w skali BVAS/WG po 6 miesiącach standardowego leczenia indukcyjnego</p> <p>lub</p> <p>3) wczesny nawrót choroby definiowany jako nawrót dotychczasowych objawów lub wystąpienie nowych potwierdzony wzrostem aktywności choroby w skali BVAS/WG <math>\geq 3</math> w trakcie pierwszych 6 miesięcy standardowego leczenia podtrzymującego remisję</p> <p>lub</p> <p>4) częste nawroty choroby definiowane jako przynajmniej jedno zaostrzenie w czasie ostatnich 12 miesięcy standardowego leczenia podtrzymującego, którego nie daje się opanować zwiększeniem dawek leków stosowanych w terapii podtrzymującej do rekomendowanych.</p> <p><b>3.3. Standardowe leczenie indukujące remisję to:</b></p> <p>1) cyklofosfamid podawany doustnie w dawce 2 mg/kg/dobę (max. 200 mg/dobę) przez 3-6 miesięcy</p> <p>lub</p> <p>2) cyklofosfamid podawany dożylnie w pulsach po 0,75 g/m<sup>2</sup> powierzchni ciała co 4 tygodnie przez 6 miesięcy</p> <p>lub</p> <p>3) cyklofosfamid podawany dożylnie w pulsach 15 mg/kg masy ciała (max. 1,2 g; 3 pulsy co 2 tygodnie, następnie 3-6 pulsów co 3 tygodnie)</p> <p>- w skojarzeniu z odpowiednimi dawkami glikokortykosteroidów. Dawki cyklofosfamidu mogą być odpowiednio zmodyfikowane w przypadku:</p> <p>a) upośledzenia funkcji nerek</p> <p>lub</p> <p>b) wieku &gt; 60 lat</p> <p>lub</p> <p>c) polekowej cytopenii.</p> <p><b>3.4. Leczenie podtrzymujące remisję to:</b></p>		<p>c) IgA;</p> <p>7) EKG;</p> <p>8) RTG klatki piersiowej lub TK klatki piersiowej (do decyzji lekarza).</p> <p>2.3. W trakcie leczenia podtrzymującego rytuksymabem pacjenta poddaje się ocenie bezpieczeństwa i skuteczności terapii co 180 dni (+/- 14 dni) od rozpoczęcia leczenia podtrzymującego rytuksymabem wykonując badania opisane w pkt. 2.1 oraz 2.2.</p> <p><b>3. Monitorowanie leczenia avacopanem</b></p> <p><b>3.1. Pacjenta poddaje się ocenie bezpieczeństwa terapii po 90, 180 oraz 364 dniach (+/- 14 dni) od rozpoczęcia leczenia avacopanem wykonując następujące badania:</b></p> <p>1) badanie ogólne moczu;</p> <p>2) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>3) aminotransferaza alaninowa (AlAT);</p> <p>4) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT);</p> <p>5) bilirubina;</p> <p>6) eGFR;</p> <p>7) kreatynina.</p> <p><b>3.2. Oprócz badań wymienionych w pkt 2.1 po 180 i 364 dniach (+/- 14 dni) od rozpoczęcia leczenia avacopanem należy wykonać następujące badania:</b></p> <p>1) określenie poziomu aktywności choroby przy użyciu skali BVAS/WG;</p> <p>2) dobowa proteimuria (jeśli dotyczy);</p> <p>3) OB;</p> <p>4) białko C-reaktywne (CRP);</p> <p>5) EKG;</p> <p>6) RTG klatki piersiowej lub TK klatki piersiowej (do decyzji lekarza).</p>
--	--	--

<p>1) azatiopryna w dawce 2 mg/kg/dobę lub 2) metotreksat w dawce 25 mg/tydzień lub 3) mykofenolan mofetylu w dawce 3 g/dobę lub 4) rytuksymab w leczeniu podtrzymującym należy podawać w dwóch wlewach dożylnych po 500 mg w odstępie dwóch tygodni, po których podaje się wlew dożylny 500 mg co 6 miesięcy. Pacjenci powinni otrzymywać rytuksymab przez co najmniej 24 miesiące po osiągnięciu po osiągnięciu adekwatnej odpowiedzi na leczenie indukcyjne rytuksymabem (brak klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych). W przypadku pacjentów mogących podlegać większemu ryzyku nawrotu, lekarze powinni rozważyć dłuższy, trwający do 5 lat, czas leczenia podtrzymującego rytuksymabem</p> <p>- jeśli nie ma przeciwwskazań i zalecane dawki są dobrze tolerowane; w skojarzeniu z małymi dawkami glikokortykosteroidów (prednizon <math>\leq 7,5</math> mg/dobę).</p> <p><b>3.5. Przeciwwskazania do standardowej terapii indukującej remisję to:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) nadwrażliwość na cyklofosfamid;</li> <li>2) udokumentowane działania niepożądane cyklofosfamidu;</li> <li>3) choroby powodujące zastój w drogach żółciowych;</li> <li>4) czynne zakażenia;</li> <li>5) ciąża.</li> </ol> <p><b>3.6. Adekwatna odpowiedź na leczenie to:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) w przypadku leczenia indukcyjnego rytuksymabem uzyskanie co najmniej niskiej aktywności choroby definiowanej jako występowanie &lt; 3 małych objawów aktywnej choroby ze skali BVAS/WG, odpowiadających na umiarkowane zwiększenie dawki glikokortykosteroidów nie wymagających innej modyfikacji leczenia podczas wizyty monitorującej skuteczność leku po 6 miesiącach (+/- 1 miesiąc) od rozpoczęcia leczenia indukcyjnego;</li> </ol>		<p><b>4. Badania przy wznowieniu leczenia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) określenie poziomu aktywności choroby przy użyciu skali BVAS/WG;</li> <li>2) badanie ogólne moczu;</li> <li>3) dobowa proteinuria (jeśli dotyczy);</li> <li>4) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>5) OB;</li> <li>6) aminotransferaza alaninowa (AlAT);</li> <li>7) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT);</li> <li>8) bilirubina – w przypadku kwalifikacji do leczenia avacopanem;</li> <li>9) białko C-reaktywne (CRP);</li> <li>10) kreatynina;</li> <li>11) eGFR;</li> <li>12) przeciwciała anty-HCV;</li> <li>13) obecność antygenu HBs;</li> <li>14) przeciwciała przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (c-ANCA i p-ANCA);</li> <li>15) stężenie immunoglobulin:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) IgG,</li> <li>b) IgM,</li> <li>c) IgA;</li> </ol> </li> <li>16) EKG;</li> <li>17) RTG lub TK klatki piersiowej (do 3 miesiąca przed podaniem leku).</li> </ol> <p>Na podstawie wyników badań zgromadzonych w SMPT, w celu monitorowania skuteczności leczenia Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia ziarniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego</p>
---	--	--



<p>2) w przypadku leczenia indukcyjnego rytuksymabem w skojarzeniu z avacopanem – uzyskanie co najmniej niskiej aktywności choroby definiowanej jako występowanie &lt; 3 małych objawów aktywnej choroby ze skali BVAS/WG z całkowitym odstawieniem stosowanych glikokortykosteroidów lub stosowaniem prednizolonu w dawce nie przekraczającej 5 mg prednizonu dziennie lub jego ekwiwalentów stwierdzone po 6 miesiącach (+/- 1 miesiąc) terapii;</p> <p>3) w przypadku leczenia podtrzymującego rytuksymabem utrzymanie niskiej aktywności zgodnie z definicją w pkt.1) stwierdzanej podczas wizyt monitorujących skuteczność leku co 6 miesięcy (+/- 1 miesiąc) od rozpoczęcia do zakończenia leczenia podtrzymującego rytuksymabem;</p> <p>4) w przypadku leczenia podtrzymującego rytuksymabem w skojarzeniu z avacopanem utrzymanie niskiej aktywności choroby oraz ograniczenie stosowania glikokortykosteroidów zgodnie z definicją w pkt 2) stwierdzone podczas wizyty monitorującej skuteczność leku na zakończenie leczenia avacopanem (po 52 tygodniach terapii), oraz utrzymanie niskiej aktywności choroby zgodnie z pkt. 3) tj. od rozpoczęcia do zakończenia leczenia podtrzymującego rytuksymabem;</p> <p>5) w przypadku leczenia avacopanem (w skojarzeniu z cyklofosfamidem) – uzyskanie co najmniej niskiej aktywności choroby definiowanej jako występowanie &lt; 3 małych objawów aktywnej choroby ze skali BVAS/WG z całkowitym odstawieniem stosowanych glikokortykosteroidów lub stosowaniem prednisonu w dawce nie przekraczającej 5 mg prednizolonu dziennie lub jego ekwiwalentów stwierdzone po 6 miesiącach (+/- 1 miesiąc) terapii oraz na zakończenie leczenia avacopanem (po 52 tygodniach terapii).</p> <p><b>4. Kryteria włączenia do programu pacjentów leczonych uprzednio w ramach jednorodnych grup pacjentów</b></p> <p>Do programu włączani są pacjenci, którzy byli uprzednio leczeni rytuksymabem w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP), pod warunkiem, że spełniali kryteria włączenia do programu przed zastosowaniem leku, wykazano w tym czasie skuteczność</p>		<p>zapalenia naczyń (MPA) dokonuje analizy wskaźników odpowiedzi na leczenie zgodnie z pkt 3.6.</p> <p>Dane gromadzone są w SMPT i analizowane przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia ziamiakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA), który podsumowuje wyniki leczenia w programie lekowym na koniec każdego roku.</p> <p><b>5. Monitorowanie programu</b></p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolera Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych (SMPT), w tym wskaźniki odpowiedzi na leczenie, dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej), zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p>
---	--	---

<p>podawanego leku zgodnie z kryteriami programu i włączenie do programu będzie umożliwiać zachowanie ciągłości leczenia.</p> <p>W przypadku przerwy w leczeniu dłuższej niż 6 miesięcy chory wymaga ponownej kwalifikacji do programu.</p> <p><b>5. Kryteria zakończenia leczenia w programie</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie indukcyjne rytuksymabem po 180 dniach (<math>\pm 14</math>) od podania;</li><li>2) w przypadku skutecznego leczenia indukcyjnego rytuksymabem z następowym leczeniem podtrzymującym lekiem innym niż rytuksymab - uzyskanie adekwatnej odpowiedzi na leczenie po 180 dniach (<math>\pm 14</math>) od rozpoczęcia terapii indukcyjnej rytuksymabem;</li><li>3) w przypadku skutecznego leczenia indukcyjnego i podtrzymującego rytuksymabem - uzyskanie adekwatnej odpowiedzi na leczenie indukcyjne rytuksymabem po 180 dniach (<math>\pm 14</math>) od jego rozpoczęcia i utrzymanie adekwatnej odpowiedzi po każdym 180 dniach (<math>\pm 14</math>) od rozpoczęcia do zakończenia leczenia podtrzymującego rytuksymabem;</li><li>4) w przypadku skutecznego leczenia indukcyjnego rytuksymabem i nieskutecznego następowego leczenia podtrzymującego rytuksymabem - uzyskanie adekwatnej odpowiedzi na leczenie indukcyjne rytuksymabem po 180 dniach (<math>\pm 14</math>) od jego rozpoczęcia i nawrót aktywnej choroby po okresie remisji, wymagający zastosowania leczenia indukcyjnego, do którego doszło w trakcie terapii podtrzymującej rytuksymabem;</li><li>5) brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie avacopanem po 180 dniach (<math>\pm 14</math>) od podania z powodu:<ol style="list-style-type: none"><li>a) nieosiągnięcia niskiej aktywności choroby - wyłącza pacjenta z programu,</li><li>b) niespełnienia wymogu całkowitego odstawienia stosowanych glikokortykosteroidów lub stosowania prednizolonu w dawce nie przekraczającej 5 mg prednizonu dziennie lub jego ekwiwalentów - prowadzi do zakończenia leczenia pacjenta avacopanem (zakończenie leczenia w programie w przypadku skojarzenia z cyklofosfamidem), jednak nie prowadzi do zakończenia podawania</li></ol></li></ol>		
---	--	--



<p>rytuksymabu w ramach programu o ile uzyskano niską aktywność choroby;</p> <p>6) pojawienie się przeciwwskazań do terapii stosowanym lekiem określonych w odpowiedniej Charakterystyce Produktu Leczniczego .</p> <p><b>6. Kryteria wznowienia leczenia pacjentów w programie</b></p> <p>1) pacjent, u którego zakończono leczenie w programie z powodu spełnienia kryteriów adekwatnej odpowiedzi na leczenie indukcyjne lub podtrzymujące rytuksymabem (zgodnie z kryteriami zakończenia leczenia w programie opisanymi w pkt. 5.2) lub pkt 5.3), a u którego stwierdzono nawrót choroby (wzrost w skali BVAS/WG do wartości co najmniej 3 punktów), może mieć wznowione leczenie w programie bez wstępnej kwalifikacji;</p> <p>2) pacjent, u którego zakończono leczenie w programie z innych powodów niż spełnienie kryteriów adekwatnej odpowiedzi na leczenie (w tym zgodnie z kryteriami zakończenia leczenia w programie opisanymi w pkt. 5.1) lub 5.4), u którego stwierdzono nawrót choroby (wzrost w skali BVAS/WG do wartości co najmniej 3 punktów) musi przejść ponowną kwalifikację do programu;</p> <p>3) pacjent u którego zakończono leczenie avacopanem, z adekwatną odpowiedzią na leczenie określoną po 12 miesiącach leczenia, a u którego stwierdzono nawrót choroby (wzrost w skali BVAS/WG do wartości co najmniej 3 punktów), może mieć wznowione leczenie avacopanem w programie bez wstępnej kwalifikacji;</p> <p>4) do programu włącza się, bez konieczności ponownej kwalifikacji, w celu zapewnienia kontynuacji terapii pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą oraz okresem karmienia piersią.</p>		
--	--	--