

Analiza Ekonomiczna

Fasenra[®] (benralizumab)

w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowości
z zapaleniem naczyń (EGPA)

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. [REDACTED]
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę AstraZeneca Pharma Poland.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.1 – ostatnia aktualizacja dnia 11 lutego 2025 r.

Spis treści

Spis treści	3
Wykaz skrótów	5
Streszczenie	7
ANALIZA EKONOMICZNA	10
1 Cel analizy	11
2 Problem decyzyjny	11
2.1 Populacja	11
2.2 Oceniana interwencja	14
2.3 Komparatory	15
2.4 Efekty zdrowotne	16
3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Fasentra i wnioskowane warunki objęcia refundacją	16
4 Metodyka analizy ekonomicznej	19
4.1 Strategia analityczna	19
4.2 Perspektywa analizy	20
4.3 Horyzont czasowy	20
4.4 Dyskontowanie	21
4.5 Schemat obliczeń w modelu	21
4.6 Ocena kosztów	21
4.6.1 Koszt leków biologicznych (benralizumab, mepolizumab)	22
4.6.1.1 Koszty benralizumabu	22
4.6.1.2 Koszty mepolizumabu	23
4.6.2 Koszty podania leków	23
4.6.3 Koszty diagnostyki oraz monitorowania	25
4.6.4 Koszty kwalifikacji do terapii w ramach programu lekowego	26
4.6.5 Koszty leczenia standardowego (SoC)	26
4.6.5.1 Leczenie doustnymi glikokortykosteroidami (OCS)	27
4.6.5.2 Leczenie wziewnymi glikokortykosteroidami oraz długodziałającymi β 2-mimetykami (ICS+LABA)	28
4.6.5.3 Farmakoterapia SoC - łącznie	29
4.6.6 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	29

5	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie	32
5.1	Analiza podstawowa	32
5.2	Deterministyczna analiza wrażliwości	33
6	Walidacja modelu	34
6.1	Walidacja wewnętrzna modelu	34
6.2	Walidacja konwergencji	34
6.3	Walidacja zewnętrzna	34
7	Wyniki analizy podstawowej	35
7.1	Analiza minimalizacji kosztów (CMA)	35
7.1.1	Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	35
7.1.2	Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	36
7.2	Wyniki analizy progowej	37
7.3	Analiza wrażliwości	37
7.3.1	Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	38
7.3.2	Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	39
8	Obliczenia wynikające z w art. 13 ust. 3 ustawy	40
9	Dyskusja	40
10	Ograniczenia analizy	41
11	Wnioski końcowe	42
12	Załączniki	43
12.1	Wkład autorów w opracowanie raportu	43
12.2	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych	43
12.2.1	Metodyka	43
12.2.1.1	Cel	43
12.2.1.2	Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych	43
12.2.2	Wyszukiwanie danych źródłowych	44
12.2.3	Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych	45
12.2.4	Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA	45
	Spis Tabel	47
	Spis Wykresów	48
	Piśmiennictwo	49

Wykaz skrótów

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. Adverse Events)
AKL	Analiza kliniczna
amp.-strz.	Ampułko-strzykawka
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AW	Analiza wrażliwości
BEN	Benralizumab
BVAS	<i>Birmingham Vasculitis Activity Score</i>
CH	Cena hurtowa
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CMA	Analiza typu minimalizacji-kosztów (z ang. <i>Cost-Minimization Analysis</i>)
CPI	Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych (z ang. <i>consumer price index</i>)
CUR	Współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>Cost-Utility Ratio</i>)
CZN	Cena zbytu netto
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EAN	<i>European Article Number</i>
EGPA	Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (z ang. <i>eosinophilic granulomatosis with polyangiitis</i>)
EULAR	<i>European Alliance of Associations for Rheumatology</i>
FFS	<i>Five-Factor Scores</i>
GKS	Glikokortykosteroidy
GPA	Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (z ang. <i>granulomatosis with polyangiitis</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób ICD-10
ICS	Wziewne glikokortykosteroidy (z ang. <i>Inhaled Corticosteroids</i>)
IL	Interleukina
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LABA	Długodziałające β 2-mimetyki (z ang. <i>Long Acting Beta-Agonists</i>)
MEP	Mepolizumab
MPA	Mikroskopowe zapalenie naczyń (z ang. <i>microscopic polyangiitis</i>)

MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
OCS	Doustne glikokortykosteroidy (z ang. <i>Oral Corticosteroids</i>)
OIT	Oddział intensywnej terapii
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
POCHP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
PPP	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SoC	Standardowa terapia (z ang. <i>Standard of Care</i>)
UCZ	Urzędowa cena zbytu
VF	<i>Vasculitis Foundation</i>

Streszczenie

Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania benralizumabu (produkt leczniczy Fasentra) w leczeniu dorosłych chorych na aktywną (nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie) postać eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA).

Analiza została wykonana na zlecenie AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Fasentra, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 30 mg (kod EAN: 05000456031516),
- Fasentra, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 30 mg (kod EAN: 05000456059213,

w ramach programu lekowego.

Metodyka

Analizę ekonomiczną przeprowadzono techniką minimalizacji kosztów, w oparciu o kalkulator obliczeniowy, skonstruowany w programie Microsoft Excel®. Analiza ekonomiczna zawiera analizę podstawową oraz deterministyczną analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu.

Definicję populacji i dobór komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego (*APD Fasentra EGPA 2024*), wykorzystując schemat PICO.

Populację docelową analizy stanowili dorośli chorzy na aktywną (nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie) postać eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA, z ang. *eosinophilic granulomatosis with polyangiitis*).

Ocenianą interwencję stanowi zastosowanie benralizumabu (produkt leczniczy Fasentra) w terapii uzupełniającej do leczenia standardowego. Jako komparator dla wnioskowanej interwencji przyjęto leczenie uzupełniające mepolizumabem.

Ze względu na brak różnic w efektywności klinicznej pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem, analizę przeprowadzono techniką minimalizacji kosztów (CMA). W ramach przyjętej techniki oceniane są wyłącznie koszty porównywanych technologii medycznych.

Kalkulację kosztów przeprowadzono w oparciu o wyceny leków i świadczeń publikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia, uwzględniając bezpośrednio koszty medyczne: koszty nabycia i podania leków biologicznych, koszty kwalifikacji do leczenia oraz diagnostyki i monitorowania w programie lekowym, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty SoC (glikokortykosteroidów).

W analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).

Ceny jednostkowe produktu leczniczego Fasentra z perspektywy płatnika publicznego przyjęto zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją, tj.:

- limitem finansowania wynikającym z wnioskowanej urzędowej ceny zbytu (wariant bez uwzględnienia RSS), tj. w wysokości ██████████ za opakowanie: Fasentra 30 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-

strzykawce oraz Fasenra 30 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu;

- proponowanym przez Wnioskodawcę instrumentem dzielenia ryzyka (wariant z uwzględnieniem RSS), tj. w wysokości [REDACTED] za opakowanie: Fasenra 30 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce oraz Fasenra 30 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.

Dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości.

Celem porównania wyników niniejszej analizy wykonano przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących stosowania benralizumabu w rozważanym problemie zdrowotnym.

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych, przygotowanymi przez Zespół Ekspertów działający we współpracy z Agencją Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. (MZ 24/10/2023).

Wyniki analizy ekonomicznej

Analiza z uwzględnieniem RSS

Średni całkowity koszt leczenia uzupełniającego eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń przy uwzględnieniu proponowanego RSS oszacowano na [REDACTED] dla wnioskowanej technologii oraz 125,0 tys. zł dla mepolizumabu. Koszt terapii produktem leczniczym Fasenra jest [REDACTED] [REDACTED] koszt leczenia mepolizumabem.

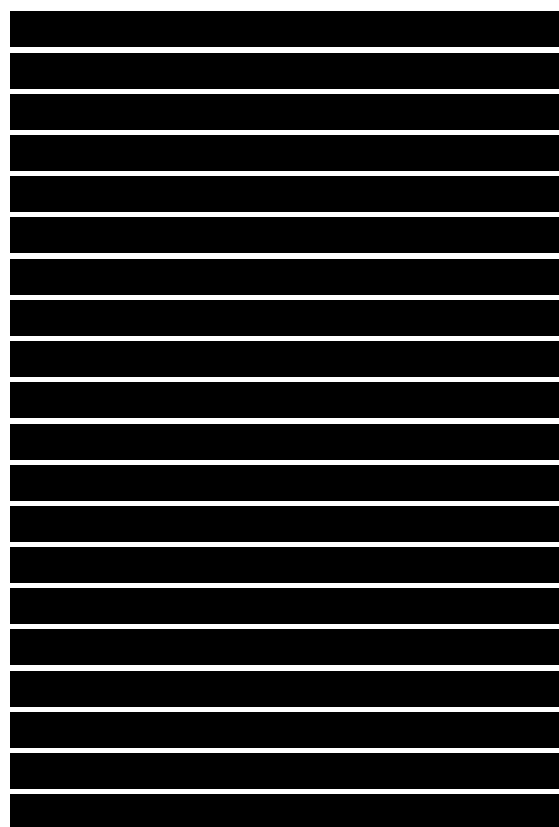
Analiza bez uwzględnienia RSS

Średni całkowity koszt leczenia uzupełniającego eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń bez uwzględnienia RSS oszacowano na [REDACTED] w ramieniu benralizumabu oraz 125,0 tys. zł w ramieniu mepolizumabu. Koszt terapii produktem leczniczym Fasenra jest o [REDACTED] w porównaniu do kosztu leczenia mepolizumabem.

Analiza progowa

Cenę progową brutto obliczono na [REDACTED] dla obu prezentacji leku Fasenra. Wartość ta jest [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Analiza wrażliwości



[REDACTED]

[REDACTED]

skutecznej opcji leczenia chorym na EGPA i stanowiłoby odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę leczenia tej grupy chorych, zgodną z obecnym stanem wiedzy.

Wnioski końcowe

Roczny koszt leczenia uzupełniającego EGPA z zastosowaniem benralizumabu [REDACTED]

[REDACTED]

Przez wiele lat podstawą standardu opieki nad chorymi z EGPA były systemowe kortykosteroidy (Wechsler 2023). Wciąż jednak nie zostało ustalone optymalne dawkowanie początkowe glikokortykosteroidów jak również optymalne metody zmniejszania ich dawek u chorych na EGPA (Watanabe 2023), co skutkuje wysoką skumulowaną ekspozycją na tą grupę substancji, stanowiąc dodatkowe źródło zachorowalności (Wechsler 2023). Dodatkowo, pomimo, że u części pacjentów remisję można osiągnąć za pomocą samych OCS, dla EGPA charakterystyczne są częste nawroty choroby lub nawet oporność na leczenie, co wymaga dodania do schematu leczenia kolejnych leków i intensyfikacji terapii immunosupresyjne.

Wnioskowane rozszerzenie warunków refundacji leku Fasentra zapewniłoby dostęp do

ANALIZA

EKONOMICZNA

AE

1 Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania benralizumabu (produkt leczniczy Fasenra) w leczeniu dorosłych chorych na aktywną (nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie) postać eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA, z ang. *eosinophilic granulomatosis with polyangiitis*).

Analiza została wykonana na zlecenie AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Fasenra, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 30 mg (kod EAN: 05000456031516),
- Fasenra, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 30 mg (kod EAN: 05000456059213),

w ramach programu lekowego.

2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*APD Fasenra EGPA 2024*), w pierwszym etapie analizy ekonomicznej sprecyzowano kontekst kliniczny badanej technologii, posługując się schematem PICO:

- Populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- Proponowana interwencja (I),
- Komparatory (C),
- Efekty (wyniki) zdrowotne (O).

Kontekst kliniczny rozważany w analizach: ekonomicznej i klinicznej jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie produktu leczniczego Fasenra ze środków publicznych.

2.1 Populacja

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z aktywną (nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie) postacią eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń, nazywaną wcześniej zespołem Churga-Strauss.

Zgodnie z projektem wnioskowanego programu lekowego (zob. *APD Fasenra EGPA 2024*), kryteria kwalifikacji do leczenia benralizumabem w ramach wnioskowanego programu lekowego obejmują:

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out information]

Według wytycznych klinicznych ACR/EULAR, w terapii indukcji remisji dla nowo zdiagnozowanego EGPA bez objawów zagrażających życiu lub narządom ani czynników złego rokowania (FFS = 0), zaleca się leczenie samymi GKS (*EULAR 2022*) lub mepolizumabem z GKS (*ACR/VF 2021*). W przypadku indukcji remisji u pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie EGPA bez objawów zagrażających życiu lub narządom ani czynników złego rokowania (FFS = 0), zaleca się zwiększenie dawki GKS i/lub stosowanie MEP (*EULAR 2022*).

W przypadku nawrotu u pacjentów bez objawów zagrażających życiu lub narządom lub złymi czynnikami rokowania po indukcji remisji zaleca się stosowanie mepolizumabu (*EULAR 2022*). W wytycznych ACR/VF wprowadzono podział terapii możliwych do zastosowania u chorych z nawrotem, zależny od ciężkości nawrotu i stosowanego leczenia (*ACR/VF 2021*):

- w przypadku pacjentów z nawrotem podczas leczenia cyklofosfamidem zaleca się zmianę terapii na azatioprynę, metotreksat lub mykofenolan mofetylu;
- chorym z nawrotem z ciężkimi objawami po terapii cyklofosfamidem lub rytuksymabem zaleca się pulsy GKS w podaniu dożylnym lub wysokie dawki doustnych GKS w skojarzeniu z rytuksymabem;
- pacjentom z nawrotem z nieciężkimi objawami podczas leczenia metotreksatem, azatiopryną, mykofenolanem mofetylu lub GKS zaleca się dodanie MEP i GKS, a w przypadku nawrotu z nieciężkimi objawami podczas terapii mepolizumabem lub rytuksymabem dobranie innego leczenia immunomodulującego.

Rozważana populacja docelowa pokrywa się z populacją objętą leczeniem w ramach badania klinicznego III fazy *MANDARA*, oceniającym efektywność benralizumabu w porównaniu do mepolizumabu w leczeniu uzupełniającym eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (publikacja główna: *Wechsler 2024*). Do badania kwalifikowano dorosłych chorych z diagnozą EGPA na podstawie wywiadu lub obecności astmy i eozynofilii (liczba eozynofili we krwi $> 1,0 \times 10^9$ /litr i/lub $> 10\%$) oraz co najmniej dwa dodatkowe objawy EGPA, oraz nawroty lub oporność choroby w wywiadzie pomimo leczenia doustnymi glikokortykosteroidami w dawce dobowej od 7,5 mg do 50,0 mg prednizolonu lub jego odpowiednika (stała dawka podawana przez ≥ 4 tygodnie przed wartością wyjściową), ze stałym leczeniem immunosupresyjnym lub bez takiej terapii. Wykluczono pacjentów, u których w ciągu 3 miesięcy przed pierwszą wizytą wystąpiło zaostrzenie EGPA, zagrażające narządom lub życiu.

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia w ramach wnioskowanego programu lekowego przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (zob. *APD Fasenra EGPA 2024*).

2.2 Oceniana interwencja

Ocenianą interwencję stanowi zastosowanie benralizumabu (produkt leczniczy Fasenra) w terapii uzupełniającej do leczenia standardowego (SoC, z ang. *Standard of Care*). Ocenianą interwencję stanowi zatem terapia BEN+SoC, jednakże dla uproszczenia w dalszej części raportu zastosowano zapis „BEN” dla ocenianej interwencji.

Benralizumab jest humanizowanym, defukozylowanym, przeciwciałem monoklonalnym (IgG1, kappa), skierowanym przeciwko eozynofilom, wytwarzanym metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego. Wiąże się on swoiście z podjednostką alfa ludzkiego receptora dla interleukiny-5 (IL-5R α). Ekspresja receptora dla IL-5 ma miejsce na powierzchni eozynofilów i bazofilów. Brak fukozy w domenie Fc benralizumabu skutkuje wysokim powinowactwem do receptorów Fc γ RIII na immunologicznych komórkach efektorowych, np. komórkach NK (ang. *natural killer*). Prowadzi to do apoptozy eozynofilów i bazofilów w mechanizmie wzmożonej cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC), co łagodzi zapalenie eozynofilowe (*ChPL Fasenra*).

Zgodnie z projektem programu lekowego, zalecana dawka benralizumabu w leczeniu EGPA wynosi 30 mg we wstrzyknięciu podskórnym, podawanym co 4 tygodnie. Terapia benralizumabem może być kontynuowana w warunkach domowych, jeśli lekarz i pacjent uznają to za właściwe (zob. *APD Fasenra EGPA 2024*).

W badaniu RCT *MANDARA*, mającym na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa benralizumabu i mepolizumabu w leczeniu EGPA, chorzy na eozynofilową ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń otrzymywali benralizumab w schemacie 30 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie, przez okres 52 tygodni (*Wechsler 2024*). Jest to różnica względem schematu benralizumabu w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej, gdzie zalecana dawka benralizumabu wynosi 30 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie w przypadku pierwszych trzech dawek, a następnie co 8 tygodni. Częstsze dawki benralizumabu stosowano ze względu na znacznie wyższy poziom eozynofili u chorych na EGPA w porównaniu do wartości u chorych na ciężką astmę eozynofilową. Częstość podawania leku przyjęto w oparciu o wyniki pacjentów z zespołem hipereozynofilowym (mającym obciążenie oraz pewne cechy kliniczne i histologiczne podobne do EGPA), u których schemat dawkowania benralizumabu co 4 tygodnie miał

akceptowalny profil działań niepożądanych i skutecznie obniżył poziom eozynofili we krwi i tkankach (Wechsler 2024).

Wobec powyższego, w analizie przyjęto schemat stosowania benralizumabu 30 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie.

Szczegółowy opis interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (APD Fasenra EGPA 2024).

2.3 Komparatory

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 24/10/2023) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (AOTMiT 2016) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Na etapie analizy problemu decyzyjnego (APD Fasenra EGPA 2024) za komparator właściwy dla wnioskowanej terapii lekiem Fasenra uznano leczenie uzupełniające **mepolizumabem**, stosowane aktualnie w ramach programu lekowego B.44 „Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82)” (MZ 18/12/2024). Analogicznie do ocenianej interwencji, komparator stanowi terapia MEP+SoC, jednakże dla uproszczenia w dalszej części raportu zastosowano zapis „MEP” dla komparatora.

Mepolizumab (lek Nucala), tak jak benralizumab, jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym (IgG1, kappa) przeciwko ludzkiej interleukinie 5 (IL-5) z wysokim powinowactwem i swoistością do tej interleukiny (ChPL Nucala). Mepolizumab jest zarejestrowany do stosowania w zbliżonej do wnioskowanej dla leku Fasenra® populacji docelowej tj. w leczeniu uzupełniającym u pacjentów w wieku 6 lat i starszych z nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie EGPA, i jest dostępny w warunkach polskich w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych. [REDACTED]

Dodatkowo, w związku z trwającym procesem refundacyjnym dla mepolizumabu w leczeniu chorych na eozynofilową ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (poszerzenie programu lekowego B.44 „Leczenie chorych z ciężką postacią astmy [ICD-10: J45, J82]”)¹ należy przypuszczać, że w chwili rozpoczęcia procesu oceny dla leku Fasentra® w docelowej populacji chorych na EGPA rozpoczęta już będzie refundacja mepolizumabu.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Nucala, zalecana dawka mepolizumabu u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej wynosi 300 mg, w podawaniu podskórnym raz na 4 tygodnie (*ChPL Nucala*). Schemat ten pokrywa się ze schematem leczenia mepolizumabem chorych z EGPA w badaniu klinicznym MANDARA (*Wechsler 2024*).

Szczegółowe uzasadnienie doboru komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Fasentra EGPA 2024*).

2.4 Efekty zdrowotne

Ze względu na przyjętą w analizie technikę analityczną w formie analizy minimalizacji kosztów (szczegóły opisano w rozdziale 4.1) w analizie ekonomicznej nie oceniano efektów zdrowotnych porównywanych interwencji, zakładając brak różnic w efektywności klinicznej produktu Fasentra oraz mepolizumabu w terapii uzupełniającej chorych na EGPA.

3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Fasentra i wnioskowane warunki objęcia refundacją

Na chwilę obecną produkt leczniczy Fasentra (w dwóch dostępnych prezentacjach: roztwór do wstrzykiwań 30 mg, 1 ampułko-strzykawka a 1 ml oraz roztwór do wstrzykiwań 30 mg, 1 wstrzykiwacz a 1 ml) jest finansowany systemowo ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10 J45, J82)” (załącznik B.44 do *MZ 18/12/2024*).

Obecne warunki finansowania benralizumabu (oddzielna grupa limitowa „1199.0, Benralizumab”) podsumowuje poniższa tabela.

¹ <https://www.rynekzdrowia.pl/choroby-rzadkie/Rzadkie-choroby-eozynofilowe-Wiceminister-Milkowski-o-refundacji-nowych-lekow,257689,1024.html>; <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2024/1033-materialy-2024/8383-33-2024-zlc>

Tabela 1. Obecne warunki finansowania produktu leczniczego Fasentra (MZ 18/12/2024).

Prezentacja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta
Fasentra roztwór do wstrzykiwań 30 mg, 1 ampułkostrzykawka a 1 ml	8 605,67 zł	9 294,12 zł	9 851,77 zł	9 851,77 zł	bezpłatny	0 zł
Fasentra roztwór do wstrzykiwań 30 mg, 1 wstrzykiwacz a 1 ml	8 605,67 zł	9 294,12 zł	9 851,77 zł	9 851,77 zł	bezpłatny	0 zł

Propozycja Wnioskodawcy zakłada rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla benralizumabu o leczenie pacjentów z eozynofilową ziarniniakowością z zapaleniem naczyń. Pełne zapisy proponowanego programu lekowego przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (APD Fasentra EGPA 2024).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Fasentra obejmują również instrument dzielenia ryzyka (RSS, ang. *Risk Sharing Scheme*),

Założenia dotyczące warunków objęcia refundacją produktu leczniczego Fasentra podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Fasentra w terapii EGPA.

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe	
Substancja czynna	benralizumab	
Dawka	30 mg	30 mg
Postać farmaceutyczna	roztwór do wstrzykiwań	roztwór do wstrzykiwań

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe	
Zawartość opakowania jednostkowego	1 ampułko-strzykawka a 1 ml (30 mg benralizumabu)	1 wstrzykiwacz a 1 ml (30 mg benralizumabu)
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach programu lekowego	
Cena zbytu netto ¹⁾	██████████	██████████
Urzędowa cena zbytu ²⁾	██████████	██████████
Cena hurtowa ³⁾	██████████	██████████
Cena hurtowa brutto ⁴⁾	██████████	██████████
Grupa limitowa ⁵⁾	Istniejąca grupa limitowa „1199.0, Benralizumab”	
Podstawa limitu w grupie	tak	nie
PDD ⁶⁾	1,07 mg	1,07 mg
Liczba PDD w opakowaniu	28	28
Wysokość limitu finansowania	██████████	██████████
Cena hurtowa brutto / PDD	██████████	██████████
Poziom odpłatności	bezpłatny	bezpłatny
Dopłata świadczeniobiorcy	0 zł	0 zł
Koszt dziennej terapii ⁷⁾	██████████	██████████

Instrument podziału ryzyka
(RSS, ang. *risk sharing scheme*)

¹⁾ wnioskowana cena zbytu netto; ²⁾ cena zbytu netto powiększona o podatek VAT (8%); ³⁾ cena zbytu netto powiększona o marżę hurtową (6%); ⁴⁾ cena hurtowa powiększona o podatek VAT (8%); ⁵⁾ istniejąca grupa limitowa 1199.0; ⁶⁾ schemat dawkowania zgodny z proponowanym programem lekowym (30 mg / 28 dni); ⁷⁾ według CZN oraz PDD.

Zgodnie z wymogami określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku (MZ 24/10/2023), ponieważ wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę ekonomiczną benralizumabu przeprowadzono w następujących wariantach:

- z uwzględnieniem proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka,
- bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka.

4 Metodyka analizy ekonomicznej

4.1 Strategia analityczna

Analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie:

- analizy problemu decyzyjnego, w ramach której poddano analizie wytyczne oraz praktykę kliniczną leczenia oraz wybrano komparator (*APD Fasenra EGPA 2024*);
- analizy klinicznej, w której oceniono skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania benralizumabu w porównaniu z komparatorami w oparciu o dostępne dowody naukowe (*AKL Fasenra EGPA 2024*).

Ze względu na brak wykazania w analizie klinicznej różnic w efektywności klinicznej pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem (w porównaniu z mepolizumbem, benralizumab charakteryzował się zbliżoną skutecznością oraz podobnym profilem bezpieczeństwa, co stawia go na równi z tym lekiem i umożliwia poszerzenie dostępnych opcji terapeutycznych, zob. *AKL Fasenra EGPA 2024, RCT MANDARA*), za najbardziej odpowiednią technikę analityczną w ocenie ekonomicznej produktu leczniczego Fasenra uznano **analizę minimalizacji kosztów** (CMA, z ang. *Cost-Minimization Analysis*). W ramach przyjętej techniki oceniane są wyłącznie koszty porównywanych technologii medycznych. Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono również analizę progową, w ramach której obliczono cenę zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego Fasenra, dla której koszty porównywanych interwencji są równe.

Ocenę ekonomiczną produktu leczniczego Fasenra wykonano w oparciu o kalkulator obliczeniowy, skonstruowany w programie Microsoft Excel®. Analiza ekonomiczna zawiera analizę podstawową oraz deterministyczną analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu.

Ze względu na brak badań klinicznych, dowodzących wyższość ocenianej interwencji nad technologiami opcjonalnymi, zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji, w związku z czym w analizie przeprowadzono kalkulacje i obliczenia, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (*MZ 24/10/2023*).

Model oraz analiza ekonomiczna spełniają polskie wytyczne przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 2016*),

- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (MZ 24/10/2023).

4.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem o minimalnych wymaganiach, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (MZ 24/10/2023), oraz wytycznymi HTA (AOTMiT 2016), analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

Wytyczne AOTMiT dopuszczają uwzględnienie wyłącznie perspektywy płatnika publicznego w przypadku, gdy nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego. Na etapie identyfikacji kosztów stwierdzono, że koszty świadczeniobiorców związane z leczeniem eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń ponoszone w trakcie terapii benralizumabem są znikome w stosunku do kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego, a w szczególności, w związku z refundacją benralizumabu w ramach programu lekowego, pacjent nie dopłaca do terapii z jego wykorzystaniem. Uzasadnia to zatem pominięcie perspektywy świadczeniobiorców w analizie ekonomicznej, a także uznanie perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjentów) za tożsamą do przyjętej w analizie perspektywy płatnika. Wyniki w podziale z perspektywy płatnika publicznego (PPP) oraz wspólnej perspektywy płatnika i świadczeniobiorców (PPP+P) są dostępne w wersji elektronicznej modelu.

4.3 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016, horyzont analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty różniące ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien być dożywotni.

W przypadku gdy analiza ekonomiczna ma charakter minimalizacji kosztów i koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych są stałe w czasie, można przyjąć jednostkową długość horyzontu czasowego, np. 1 rok (AOTMiT 2016).

W rozważanym przypadku, analiza w jednostkowym horyzoncie czasowym jest uzasadniona niezmiennym schematem dawkowania zarówno technologii wnioskowanej jak i komparatora (stałe w czasie dawka i rytm dawkowania leków), w związku z czym w niniejszej analizie przyjęto jednoroczny horyzont czasowy.

4.4 Dyskontowanie

Ze względu na krótki, nieprzekraczający 1 roku horyzont analizy, w modelu obliczeniowym nie dyskontowano kosztów, co jest zgodnie z zaleceniami AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

4.5 Schemat obliczeń w modelu

Na potrzeby analizy przygotowano arkusz kalkulacyjny w programie Microsoft Excel®, w którym przeprowadzono obliczenia kosztów leczenia biologicznego w przyjętym horyzoncie czasowym. Podstawą obliczeń było zidentyfikowanie kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego na leczenie EGPA, z wykorzystaniem ocenianej interwencji oraz komparatora.

4.6 Ocena kosztów

Analizę kosztów przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego, PPP), uwzględniając następujące rodzaje bezpośrednich kosztów medycznych, związanych z leczeniem eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń:

- koszty porównywanych interwencji (benralizumab vs mepolizumab),
- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- koszty kwalifikacji do leczenia i weryfikacji skuteczności,
- koszty terapii standardowej (leczenie wziewnymi i doustnymi glikokortykosteroidami),
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Metodykę oraz źródła dla przeprowadzonego oszacowania powyższych kosztów przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

4.6.1 Koszt leków biologicznych (benralizumab, mepolizumab)

4.6.1.1 Koszty benralizumabu

Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją produktu leczniczego Fasentra, w analizie założono realizację leczenia benralizumabem w ramach programu lekowego, finansowanego z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (wnioskowane warunki refundacji zob. Rozdział 3). Ceny jednostkowe produktu leczniczego Fasentra z perspektywy płatnika publicznego przyjęto zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją, tj.:

- limitem finansowania wynikającym z wnioskowanej ceny zbytu netto (wariant bez uwzględnienia RSS), tj. w wysokości [REDACTED] za opakowanie: Fasentra 30 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce oraz Fasentra 30 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu;
- proponowanym przez Wnioskodawcę instrumentem dzielenia ryzyka (wariant z uwzględnieniem RSS), tj. w wysokości [REDACTED] za opakowanie: Fasentra 30 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce oraz Fasentra 30 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.

Tabela 3. Ceny jednostkowe (efektywna) produktu leczniczego Fasentra (z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS; dane od Wnioskodawcy).

Prezentacja	Cena za opakowanie (z RSS)	Cena za 1 mg
Fasentra roztwór do wstrzykiwań 30 mg, 1 ampułko-strzykawka a 1 ml	[REDACTED]	[REDACTED]
Fasentra roztwór do wstrzykiwań 30 mg, 1 wstrzykiwacz a 1 ml	[REDACTED]	[REDACTED]

W kalkulacjach kosztu benralizumabu założono zgodnie z prognozą Wnioskodawcy udziały w zużyciu leku Fasentra odpowiednio: 40% dla postaci leku w ampułko-strzykawce oraz 60% dla postaci we wstrzykiwaczu, przy czym z uwagi na jednakowe ceny obu prezentacji leku, przyjęta wielkość udziałów nie ma wpływu na średni koszt wnioskowanej technologii.

Benralizumab jest podawany w dawce 30 mg (1 opakowanie produktu Fasentra) co 4 tygodnie, zatem koszt substancji czynnej w jednym podaniu (4-tygodniowy) odpowiada kosztowi opakowania jednostkowego dla płatnika ([REDACTED]). Roczny (52-tygodniowy) koszt leku obliczono jako iloczyn koszt substancji czynnej w jednym podaniu i liczby podań w rozważanym horyzoncie (52/4 = 13 podań).

4.6.1.2 Koszty mepolizumabu

Cenę efektywną mepolizumabu w analizie podstawowej przyjęto zgodnie z danymi refundacyjnymi dot. terapii produktem leczniczym Nucala w programie lekowym astmy ciężkiej (B.44) za I półrocze 2024 roku, publikowanymi przez NFZ (NFZ 02/09/2024, UR NFZ 29/2024/IV) – wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 4. Ceny jednostkowe mepolizumabu, analiza podstawowa (NFZ 02/09/2024, UR NFZ 29/2024/IV).

Koszt refundacji	Liczba zrefundowanych mg	Cena za 1 mg
17 771 449 zł	622 575	28,55 zł

Należy zaznaczyć, że przyszła cena mepolizumabu w programie lekowym EGPA nie jest jeszcze znana, nie ma zatem pewności, że uzgodniona w ramach RSS cena efektywna mepolizumabu we wskazaniu EGPA będzie taka sama jak obowiązująca obecnie w programie leczenia astmy ciężkiej. W związku z tym w analizie wrażliwości testowano aktualną cenę przetargową mepolizumabu, zaczerpniętą z serwisu „Platforma zakupowa - Open Nexus”, dostępnej online na stronie platformazakupowa.pl – podsumowanie obliczeń w kolejnej tabeli.

Tabela 5. Ceny jednostkowe mepolizumabu, analiza wrażliwości (platformazakupowa.pl).

Produkt leczniczy	Cena za 1 opakowanie	Cena za 1 mg
Nucala, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg, 1 ampułko-strzykawka	4 464,72 zł	44,65 zł

Mepolizumab jest podawany w dawce 300 mg (3 opakowania produktu leczniczego Nucala, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg, 1 ampułko-strzykawka) co 4 tygodnie, zatem koszt substancji czynnej w jednym podaniu (4-tygodniowy) wynosi $300 \text{ mg} \times 28,55 \text{ zł/mg} = 8 563,53 \text{ zł}$ w analizie podstawowej. Roczny (52-tygodniowy) koszt leku obliczano jako iloczyn koszt substancji czynnej w jednym podaniu i liczby podań w rozważanym horyzoncie ($52/4 = 13$ podań).

4.6.2 Koszty podania leków

Świadczenia podania substancji czynnych w programach lekowych lub chemioterapii mogą być realizowane w trybie ambulatoryjnym, jednodniowym lub hospitalizacji, a o wyborze trybu podawania leku decyduje lekarz na podstawie drogi podania leku, czasu podania oraz ewentualnej konieczności obserwacji pacjenta po podaniu leku pod kątem ewentualnych objawów ubocznych. Świadczenie w trybie ambulatoryjnym wykonywane jest przede wszystkim w przypadku podania lub wydania pacjentowi leku

w postaci tabletek lub kapsułek. Z kolei podawanie leków w infuzji dożylniej wymaga zazwyczaj hospitalizacji onkologicznej. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę świadczeń NFZ z „Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy lekowe” (NFZ 9/2025/DGL), w ramach których potencjalnie możliwe jest rozliczenie kosztu podania leków uwzględnionych w niniejszej analizie.

Tabela 6. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem leków stosowanych w ramach programu lekowego (zał. 1k do NFZ 9/2025/DGL).

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu	Wartość monetarna
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	1,77 zł	861,49 zł
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	1,77 zł	191,44 zł

W analizie podstawowej udział podania leków biologicznych w ramach hospitalizacji i w ramach podania ambulatoryjnego oszacowano w oparciu o liczbę rozliczonych jednostek rozliczeniowych w poszczególnych zakresach dla programu B.44 „Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45,J82)” w 2024 roku, opublikowanych w ramach Uchwały Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2024 r. (UR NFZ 29/2024/IV). Wykorzystanie struktury rozliczenia świadczeń związanych z podaniem leków w programie B.44 uznano za uzasadnione, gdyż oceniana interwencja i komparator odpowiadają łącznie za ponad 2/3 rynku (w liczbie leczonych pacjentów) leczenia biologicznego w tym programie, a wszystkie leki dostępne w programie mają zbliżoną formę podania (podskórną we wstrzyknięciach).

Z uwagi na dopuszczenie opcji stosowania przez pacjenta leków w ramach terapii domowej w programie leczenia chorych z ciężką postacią astmy (załącznik B.44 do Obwieszczenia MZ 18/12/2024) przyjęto, że chorzy z EGPA po konsultacji z lekarzem również będą mogli stosować benralizumab lub mepolizumab w warunkach domowych. Udział procedur związanych z podaniem leków stosowanych w ramach programu lekowego w warunkach domowych (w wysokości 4%) oraz średni koszt świadczenia związanego z wydaniem leków do domu (38,40 zł) zaczerpnięto z opracowania dotyczącego programu B.44 pod redakcją prof. dr hab. n. med. Kariny Jahnz-Różyk (Jahnz-Różyk 2021). Wycenę punktową świadczeń związanych z podaniem leków zaktualizowano o aktualnie obowiązujące wyceny punktów rozliczeniowych z Raportu AOTMiT (aktualna wycena punktu rozliczeniowego dla świadczeń z zakresu programów lekowych: 1,77 zł; AOTMiT WT.543.5.2024).

Tabela 7. Udziały świadczeń związanych z podaniem leków stosowanych w ramach programu lekowego B.44 (UR NFZ 29/2024/IV, Jahnz-Różyk 2021, AOTMiT WT.543.5.2024).

Nazwa świadczenia	Liczba jednostek rozliczeniowych	Udział	Udział skorygowany (z pod.dom.)	Wycena świadczenia
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	9 848	85,78%	82,35%	861,49 zł
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	1 633	14,22%	13,65%	191,44 zł
Podanie leku w domu	-	-	4,00%	67,89 zł
Suma	11 480	100,00%	100%	738,26 zł

Uwzględniając wyznaczone udziały poszczególnych form administracji oraz koszty jednostkowe świadczeń (z uwzględnieniem wyceny punktu rozliczeniowego dla świadczeń z zakresu programów lekowych), średni ważony koszt administracji na podanie benralizumabu oraz mepolizumabu wynosi **738,26 zł**.

Zarówno benralizumab jak i mepolizumab podawane są w leczeniu EGPA w schemacie co 4 tygodnie, zatem pacjent w ciągu roku otrzyma 13 podań BEN lub MEP.

Alternatywnie w ramach analizy wrażliwości testowano skrajne scenariusze podania leków w ramach hospitalizacji (u wszystkich leczonych) lub w ramach podania ambulatoryjnego (u wszystkich leczonych).

4.6.3 Koszty diagnostyki oraz monitorowania

Ze względu na planowaną refundację w ramach programu lekowego, założono, że całość kosztów związanych z diagnostyką oraz monitorowaniem przebiegu leczenia benralizumabem i mepolizumabem będzie zawarta w rocznym ryczałcie diagnostycznym. W analizie podstawowej, kwotę rocznego ryczałtu w programach leczenia EGPA przyjęto na poziomie ryczałtu w programie B.44 „Leczenie chorych z ciężką postacią astmy”. Wycena punktowa powyższego świadczenia wynosi 984,80 pkt (świadczenie „Diagnostyka w programie leczenia chorych z ciężką postacią astmy”, zał. 1l do NFZ 9/2025/DGL).

Wartość punktową świadczenia zaktualizowano o aktualnie obowiązującą wycenę punktów rozliczeniowych z Raportu AOTMiT (aktualna wycena punktu rozliczeniowego dla świadczeń z zakresu „Leczenie szpitalne - programy lekowe”: 1,77 zł; AOTMiT WT.543.5.2024). Roczne koszty diagnostyki i monitorowania podczas leczenia EGPA dla benralizumabu i mepolizumabu w analizie podstawowej wynoszą zatem **1 743,10 zł**.

W analizie wrażliwości testowano wariant z wykorzystaniem maksymalnego rocznego ryczału diagnostycznego dla programu B.75 („Leczenie pacjentów z układowymi zapaleniami naczyń”), który wynosi 786,6 pkt (świadczenie „Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z układowymi zapaleniami naczyń - 1 rok terapii (rytuksymab), zał. 1l do NFZ 9/2025/DGL). Roczne koszty diagnostyki i monitorowania podczas leczenia EGPA dla benralizumabu i mepolizumabu w analizie wrażliwości obliczono na 1 392,28 zł.

4.6.4 Koszty kwalifikacji do terapii w ramach programu lekowego

Zgodnie z założeniami projektu programu lekowego EGPA, kwalifikacja świadczeniobiorców do programu przeprowadzana jest przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (APD Faserna EGPA 2024). W takiej sytuacji zasadne jest rozliczenie świadczenia „kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności” z „Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy lekowe” (zał. 1k do NFZ 9/2025/DGL), która wynosi 338,00 pkt. Wycenę punktową świadczenia zaktualizowano o aktualnie obowiązującą wycenę punktów rozliczeniowych z Raportu AOTMiT (aktualna wycena punktu rozliczeniowego dla świadczeń z zakresu programów lekowych: 1,77 zł; AOTMiT WT.543.5.2024), uzyskując koszt świadczenia w wysokości **598,26 zł**.

W analizie przyjęto, że koszt ten będzie naliczany 1 raz w ciągu roku leczenia w programie EGPA.

4.6.5 Koszty leczenia standardowego (SoC)

W zakresie kosztów leczenia standardowego (SoC) uwzględniono następujące rodzaje terapii rutynowo stosowane w kontroli astmy u pacjentów z EGPA:

- Leczenie doustnymi glikokortykosteroidami (OCS),
- Leczenie wziewnymi glikokortykosteroidami oraz długodziałającymi β 2-mimetykami (ICS+LABA).

Uwzględnienie powyższych grup leków jako głównych reprezentantów farmakoterapii w ramach SoC jest uzasadnione, gdyż pomimo wysokiej różnorodności objawów u chorych na EGPA, największym obciążeniem dla tych pacjentów jest astma (*Berti 2020, Cottin 2016*).

4.6.5.1 Leczenie doustnymi glikokortykosteroidami (OCS)

Zużycie doustnych glikokortykosteroidów wyznaczono w oparciu o średnią dzienną dawkę w próbie klinicznej *MANDARA*. Dawkę OCS w badaniu obliczano jako dobową dawkę prednizonu lub prednizolonu, niezależnie od przyczyny podania.

Tabela 8. Zużycie doustnych glikokortykosteroidów w badaniu *MANDARA*.

Wartość	Ramię BEN	Ramię MEP	łącznie
Liczebność próby	70	70	140
Średnie dzienne zużycie w momencie włączenia do badania	11,09 mg	10,95 mg	11,02 mg*
Średnie dzienne zużycie w ostatnich 4 tygodniach badania (tydz. 49-52)	2,98 mg	3,43 mg	3,21 mg*

* zużycie obliczono ważąc średnie zużycie z obu ramion liczebnością próby.

Średnia dawka OCS w momencie włączenia do badania *MANDARA* wynosiła 11,02 mg, natomiast średnia końcowa dawka wynosiła 3,21 mg (łącznie dla obu interwencji). W badaniu zaobserwowano numerycznie wyższą redukcję dawki OCS w ramieniu benralizumabu, jednak w wykonanym modelu proporcjonalnych szans nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami. Z tego względu, w analizie podstawowej konserwatywnie założono jednakowe koszty OCS dla BEN i MEP, zakładając dobowe zużycie leków na poziomie końcowej dawki w badaniu *MANDARA* (tj. 3,21 mg). Alternatywne warianty zużycia OCS (jednakowe dla BEN i MEP na poziomie zużycia w momencie włączenia do badania oraz różne dla BEN i MEP zgodnie z końcową dawką w *MANDARA* dla poszczególnych interwencji) testowano w analizie wrażliwości.

Ponieważ w badaniu RCT *MANDARA* zużycie doustnych glikokortykosteroidów obliczano jako dobową dawkę prednizonu lub prednizolonu, w niniejszej analizie uwzględniono koszty preparatów zawierających te substancje czynne. Koszty prednizonu oraz prednizolonu (za miligram substancji czynnej) wyznaczono w oparciu o aktualne ceny jednostkowe refundowanych opakowań (*MZ 18/12/2024*), które zważono wielkością sprzedaży poszczególnych opakowań za III kwartał 2024 roku (*UR NFZ 1/2025/IV*). Wykorzystane dane zebrano w kolejnej tabeli.

Tabela 9. Obliczenie kosztu za miligram substancji czynnej – prednizon/prednizolon.

Substancja czynna	Prezentacja	Zawartość	Kwota ref. płatnika za op.	Kwota ref. za miligram	Liczba zref. op. w 2024 r.	Liczba zref. mg w 2024 r.	Udział w sprzedaży
Prednizolon	Encortolon, 20 tabl. a 5 mg	100 mg	5,89 zł	0,059	20 902	2 090 200	0,98%
	Predasol, 20 tabl. a 20 mg	400 mg	32,09 zł	0,080	2 490	996 000	0,46%

Substancja czynna	Prezentacja	Zawartość	Kwota ref. płatnika za op.	Kwota ref. za miligram	Liczba zref. op. w 2024 r.	Liczba zref. mg w 2024 r.	Udział w sprzedaży
Prednizon	Encorton, 20 tabl. a 1 mg	20 mg	1,07 zł	0,054	34 937	698 740	0,33%
	Encorton, 20 tabl. a 10 mg	200 mg	13,27 zł	0,066	283 974	56 794 790	26,51%
	Encorton, 20 tabl. a 20 mg	400 mg	26,85 zł	0,067	187 508	75 003 200	35,01%
	Encorton, 100 tabl. a 5 mg	500 mg	32,87 zł	0,066	121 777	60 888 350	28,42%
	Encorton, 20 tabl. a 5 mg	100 mg	5,44 zł	0,054	177 678	17 767 800	8,29%
Suma/średnia ważona				0,065 zł	-	214 239 080	100,00%

Na podstawie przeprowadzonych obliczeń przyjęto w analizie średnią cenę OCS równą 0,065 zł za miligram. W analizie uwzględniono możliwość skorzystania z nieodpłatnego wydania leków dla osób powyżej 65 roku życia (wykaz „D2” refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w załączniku do obwieszczenia Ministra Zdrowia; MZ 18/12/2024). W tym celu na podstawie struktury wiekowej nowozdiagnozowanych chorych na EGPA w Polsce w latach 2008-20013, przedstawionej w publikacji *Kanecki 2017*, założono, że 15,9% pacjentów z EGPA kwalifikuje się do bezpłatnego wydania leków w ramach wykazu „D2” (*Kanecki 2017*). Średni dobowy koszt OCS z perspektywy płatnika, po uwzględnieniu wykazu „65+”, oszacowano na 0,071 zł.

Przy uwzględnieniu średniego dziennego zużycia doustnych glikokortykosteroidów wśród chorych otrzymujących leczenie benralizumabem lub mepolizumabem (badanie *MANDARA*), koszt dzienny terapii OCS w analizie podstawowej obliczono na 0,23 zł. Mnożąc średnie dzienne zużycie na pacjenta przez liczbę dni w roku oraz średnią cenę za miligram otrzymano roczny koszt terapii OCS, wynoszący **83,60 zł** w przeliczeniu na jednego pacjenta.

4.6.5.2 Leczenie wziewnymi glikokortykosteroidami oraz długodziałającymi β 2-mimetykami (ICS+LABA)

W ramach analizy kosztów wykorzystano również udostępnione przez Wnioskodawcę opracowanie danych NFZ dotyczące oceny zużycia zasobów medycznych i kosztów leczenia pacjentów z ciężką astmą oskrzelową w Polsce (*AE Fasentra 2021*). Na jego podstawie oszacowano koszty leczenia wziewnymi glikokortykosteroidami (ICS) oraz długodziałającymi β 2-mimetykami (LABA).

Opracowanie danych odnośnie zużycia świadczeń NFZ w grupie pacjentów z ciężką astmą oskrzelową (identyfikowaną na podstawie zużycia kortykosteroidów) wskazuje, że w 2018 roku średni koszt lekowy

na jednego pacjenta wynosił około 861 zł. Oszacowanie to uwzględnia ogólny koszt leków z grupy leków R03 (leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych) według klasyfikacji ATC (z ang. *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System*), grupa ta obejmuje w szczególności wziewne kortykosteroidy (ICS) oraz długodziałające β 2-mimetyki (LABA). Koszt ten skorygowano o wskaźnik CPI w kategorii „Zdrowie” pomiędzy 2018 a 2023 rokiem (równy 130,0), otrzymując tym samym koszt roczny refundacji 1 116,77 zł. Po uwzględnieniu bezpłatnego dostępu do leków u 15,9% pacjentów w ramach wykazu „D2”, roczny koszt leczenia ICS+LABA oszacowano na **1 144,64 zł** w przeliczeniu na jednego pacjenta.

4.6.5.3 Farmakoterapia SoC - łącznie

W tabeli poniżej podsumowano obliczone koszty terapii standardowej glikokortykosteroidami, które uwzględniono w ramach niniejszej analizy.

Tabela 10. Podsumowanie kosztów leczenia SoC, analiza podstawowa.

Terapia SoC	Roczny koszt terapii chorego na EGPA
Leczenie doustnymi glikokortykosteroidami (OCS)	83,60 zł
Leczenie wziewnymi glikokortykosteroidami oraz długodziałającymi β 2-mimetykami (ICS+LABA)	1 144,64 zł
Farmakoterapia SoC – łącznie	1 228,24 zł

Łącznie roczne koszty leczenia standardowego w analizie podstawowej oszacowano na **1 228,24 zł**.

4.6.6 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Według oceny przeprowadzonej w analizie klinicznej (zob. *AKL Fasentra EGPA 2024*), w badaniu *MANDARA* (*Wechsler 2024*) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy benralizumabem i mepolizumabem w częstości występowania jakichkolwiek ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs, z ang. *serious adverse events*), RR = 0,44 (0,14; 1,38), p = 0,1597. Podobnie w przypadku występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych (AEs; wyszczególniono zdarzenia raportowane u >3% pacjentów w którejkolwiek z grup) – nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku ich występowania między analizowanymi interwencjami.

Jedynie ryzyko pojawienia się jakichkolwiek AEs było znamienne, o 16% niższe podczas terapii benralizumabem w porównaniu do leczenia mepolizumabem, RR = 0,84 (95% CI: 0,71; 0,99), p = 0,0378, NNT = 7 (95% CI: 4; 81).

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) są najczęściej zdarzeniami powodującymi zagrożenie życia pacjenta, wymagającymi rozpoczęcia lub przedłużenia trwającej hospitalizacji – zatem wiążą się z wyższymi kosztami w porównaniu do AEs. W analizie podstawowej uwzględniono zatem koszty leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych, raportowanych w badaniu MANDARA. W analizie przyjęto, że SAEs wymagają hospitalizacji, tj. koszty jednostkowych zdarzeń oszacowano poprzez dopasowanie do poszczególnych zdarzeń niepożądanych odpowiednich świadczeń grupowanych w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (portal statystyki.nfz.gov.pl, dane za 2023 rok), w ramach których możliwe jest rozliczenie hospitalizacji związanej z danym typem SAE oraz oszacowanie średniego kosztu jednostki hospitalizacji w tej grupie. W tabeli poniżej przedstawiono uwzględnione w analizie SAEs oraz przypisane do nich koszty świadczeń JGP. Średni koszt świadczenia zaktualizowano o aktualnie obowiązujące wyceny punktów rozliczeniowych z Raportu AOTMiT (AOTMiT WT.543.5.2024).

Tabela 11. Koszty leczenia pojedynczego zdarzenia w ramach JGP (statystyki.nfz.gov.pl, AOTMiT WT.543.5.2024).

Zdarzenie niepożądane	Koszt leczenia zdarzenia	Źródło oszacowania/komentarz
COVID-19	6 701,77 zł	Średni ważony koszt jednostki hospitalizacji w grupie D18 Zapalenie płuc nietypowe D52 NIEWYDOLNOŚĆ ODDECHOWA, S57 Inne choroby wirusowe
Zapalenie wyrostka robaczkowego	4 130,53 zł	Średnia ważona [^] średnich kosztów jednostki hospitalizacji w grupach JGP: F86E CHOROBY WYROSTKA ROBACZKOWEGO > 65 R.Ż., F86F CHOROBY WYROSTKA ROBACZKOWEGO < 66 R.Ż.
Zapalenie oskrzeli	5 158,18 zł	Średni koszt jednostki hospitalizacji w grupie D46 POCHP I INNE OBTURACYJNE CHOROBY UKŁADU ODDECHOWEGO
Zakażenie dróg moczowych	3 366,74 zł	Średni koszt jednostki hospitalizacji w grupie L07 ZAKAŻENIA NEREK LUB DRÓG MOCZOWYCH
Zakażenie rany	5 442,85 zł	Średni koszt jednostki hospitalizacji w grupie J46 DUŻE CHOROBY INFEKCYJNE SKÓRY
Zapalenie dróg żółciowych	3 891,17 zł	Średnia ważona [^] średnich kosztów jednostki hospitalizacji w grupach JGP: G26E CHOROBY DRÓG ŻÓŁCIOWYCH > 65 R.Ż., G26F CHOROBY DRÓG ŻÓŁCIOWYCH < 66 R.Ż.
Naciek eozynofilowy w wątrobie	12 048,97 zł	Średnia ważona [^] średnich kosztów jednostki hospitalizacji w grupach JGP: S05 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 10 DNI, S06 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 1 DNIA, S07 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY < 2 DNI
Rak prostaty	2 100,64 zł	Średni koszt jednostki hospitalizacji w grupie L46 CHOROBY GRUCZOŁU KROKOWEGO
Neuropatia obwodowa	5 926,01 zł	Średni koszt jednostki hospitalizacji w grupie A31 CHOROBY NERWÓW OBWODOWYCH
Omdlenie	4 110,50 zł	Średni koszt jednostki hospitalizacji w grupie E71 OMDLENIE I ZAPAŚĆ
Ostra niewydolność oddechowa	15 640,37 zł	Średni koszt jednostki hospitalizacji w grupie D52 NIEWYDOLNOŚĆ ODDECHOWA

[^] za wagi przyjęto liczby hospitalizacji w każdej z uwzględnionych JGP.

Częstość SAEs zaobserwowanych w trakcie badania klinicznego MANDARA oraz obliczone koszty leczenia podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 12. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs), benralizumab vs mepolizumab w leczeniu EGPA, badanie MANDARA (Wechsler 2024).

SAE	Benralizumab, N = 70			Mepolizumab, N = 70		
	n	%	Koszt	n	%	Koszt
COVID- 19	1	1%	97 zł	1	1%	97 zł
Zapalenie wyrostka robaczkowego	0	0%	0 zł	1	1%	59 zł
Zapalenie oskrzeli	1	1%	74 zł	0	0%	0 zł
Zakażenie dróg moczowych	0	0%	0 zł	1	1%	48 zł
Zakażenie rany	0	0%	0 zł	1	1%	78 zł
Zapalenie dróg żółciowych	0	0%	0 zł	1	1%	56 zł
Naciek eozynofilowy w wątrobie	0	0%	0 zł	1	1%	172 zł
Rak prostaty	0	0%	0 zł	2	3%	60 zł
Neuropatia obwodowa	1	1%	85 zł	0	0%	0 zł
Omdlenie	1	1%	59 zł	0	0%	0 zł
Ostra niewydolność oddechowa	0	0%	0 zł	1	1%	223 zł
Suma kosztów			314 zł			793 zł

Średni łączny koszt leczenia zdarzeń niepożądanych wynosi 314,09 zł w ramieniu benralizumabu oraz 793,05 zł w ramieniu mepolizumabu, w przeliczeniu na jednego pacjenta. Z uwagi na brak istotności statystycznej w częstości występowania jakichkolwiek SAEs pomiędzy BEN i MEP, w analizie podstawowej przyjęto średnią z obliczonych powyżej kosztów, tj. **553,57 zł** dla obu porównywanych interwencji.

W analizie wrażliwości testowano wariant z uwzględnieniem numerycznych różnic w częstości SAEs między BEN i MEP, tj. koszty zdarzeń niepożądanych na poziomie odpowiednio 314,09 zł i 793,05 zł.

5 Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie

5.1 Analiza podstawowa

Poniżej zamieszczono tabelaryczne zestawienie wartości parametrów modelu, na podstawie których dokonano obliczeń w analizie podstawowej.

Tabela 13. Zestawienie parametrów modelu CMA – analiza podstawowa.

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Parametry ogólne		
Perspektywa analizy	perspektywa płatnika publicznego	AOTMiT 2016
Horyzont czasowy	1 rok	założenie własne, zgodne z AOTMiT 2016
Koszty i zużyte zasoby		
Fasenra roztwór do wstrzykiwań 30 mg, 1 ampułko-strzykawka a 1 ml (koszt dla płatnika)		Zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją
Fasenra roztwór do wstrzykiwań 30 mg, 1 wstrzykiwacz a 1 ml (koszt dla płatnika)		Zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją
Mepolizumab (Nucala) (koszt dla płatnika)	28,55 zł/mg	Aktualna cena efektywna w programie B.44 (NFZ 02/09/2024, UR NFZ 29/2024/IV)
Dawka benralizumabu / 1 podanie	30 mg	Zgodnie z projektem programu lekowego i schematem dawkowania (co 4 tyg.) w badaniu MANDARA
Dawka mepolizumabu / 1 podanie	300 mg	Zgodnie z ChPL Nucala i schematem dawkowania w badaniu MANDARA
Liczba podań benralizumabu / rok	13	Zgodnie ze schematem dawkowania (co 4 tyg.) w badaniu MANDARA
Liczba podań mepolizumabu / rok	13	Zgodnie z ChPL Nucala i schematem dawkowania (co 4 tyg.) w badaniu MANDARA
Średni koszt podania leku biologicznego (BEN, MEP)	738,26 zł	NFZ 9/2025/DGL, UR NFZ 29/2024/IV, Jahnz-Różyk 2021, AOTMiT WT.543.5.2024
Roczny koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w programie (BEN, MEP)	1 743,10 zł	Założono na poziomie ryczałtu w programie B.44 (NFZ 9/2025/DGL, AOTMiT WT.543.5.2024)
Roczny koszt standardowej terapii OCS (BEN, MEP)	83,60 zł	Badanie MANDARA, MZ 18/12/2024, UR NFZ 1/2025/IV
Roczny koszt standardowej terapii ICS + LABA (BEN, MEP)	1 144,64 zł	AE Fasenra 2021, aktualizacja o wartość wskaźnika CPI

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Leczenie SAEs (BEN, MEP)	553,57 zł	Badanie MANDARA, statystyki.nfz.gov.pl, AOTMiT WT.543.5.2024

5.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości przetestowano wpływ zmian wartości parametrów wejściowych oraz kluczowych założeń analizy minimalizacji kosztów na otrzymane rezultaty w postaci wyników całkowitych porównywanych terapii. Scenariusze AW przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Zestawienie założeń wariantów analizy wrażliwości.

Lp.	Wariant	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartość / założenie w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
1	Cena MEP za 1 mg wg danych przetargowych	28,55 zł/mg	44,65 zł/mg	„Platforma zakupowa- Open Nexus” (https://platformazakupowa.pl)
2	Podanie ambulatoryjne leków biologicznych	Udział w kosztach podania leków: 13,65%	Udział w kosztach podania leków: 100%	Założenie własne, obliczenie kosztów wg NFZ 9/2025/DGL, UR NFZ 29/2024/IV, AOTMiT WT.543.5.2024
3	Podanie leków biologicznych w ramach hospitalizacji jednodniowej	Udział w kosztach podania leków: 82,35%	Udział w kosztach podania leków: 100%	Założenie własne, obliczenie kosztów wg NFZ 9/2025/DGL, UR NFZ 29/2024/IV, AOTMiT WT.543.5.2024
4	Ryczałt za diagnostykę z programu B.44	Ryczałt za diagnostykę z programu B.44: 1 743,10 zł	Ryczałt za diagnostykę z programu B.75: 1 392,28 zł	Założenie własne, obliczenie kosztów wg NFZ 9/2025/DGL, AOTMiT WT.543.5.2024
5	Zużycie OCS: jednakowe dla BEN i MEP		11,02 mg	Badanie MANDARA (średnie dzienne zużycie w momencie włączenia do badania)
6	Zużycie OCS: oddzielne dla BEN i MEP	3,21 mg	BEN: 2,98 mg MEP: 3,43 mg	Badanie MANDARA (dzienne zużycie BEN i MEP w ostatnich 4 tygodniach badania)
7	Nieuwzględnienie obecności leków z SoC na wykazie 65+	1 228,24 zł	1 193,34 zł	Badanie MANDARA, MZ 18/12/2024, UR NFZ 1/2025/IV, AE Fasenna 2021 (aktualizacja o wartość wskaźnika CPI)
8	Uwzględnienie różnic w częstotliwości SAEs	553,57 zł	BEN: 314,09 zł MEP: 793,05 zł	Założenie własne, obliczenie kosztów w oparciu o badanie MANDARA, statystyki.nfz.gov.pl, AOTMiT WT.543.5.2024

Wyniki analizy wrażliwości zamieszczono w Rozdziale 7.3.

6 Walidacja modelu

6.1 Walidacja wewnętrzna modelu

Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu, z zastosowaniem standardowych procedur:

- testowania wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości,
- testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych,
- analizy kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel®).

Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła jednokierunkowa analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 7.3.

6.2 Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania benralizumabu w rozważanym problemie zdrowotnym (Rozdział 12.2). W wyniku przeglądu nie odnaleziono opracowań ani ocen ekonomicznych leku Fasentra we wskazaniu leczenia eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń.

6.3 Walidacja zewnętrzna

Celem walidacji zewnętrznej jest porównanie długookresowych wyników modelu z dostępnymi informacjami z badań dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej. Ze względu na charakter niniejszej analizy (minimalizacja kosztów leczenia eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń), przeprowadzenie walidacji zewnętrznej nie było zasadne.

7 Wyniki analizy podstawowej

7.1 Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

7.1.1 Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania benralizumabu i mepolizumabu w leczeniu EGPA, z uwzględnieniem proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka dla leku Fasentra, podsumowano w poniższej tabeli.

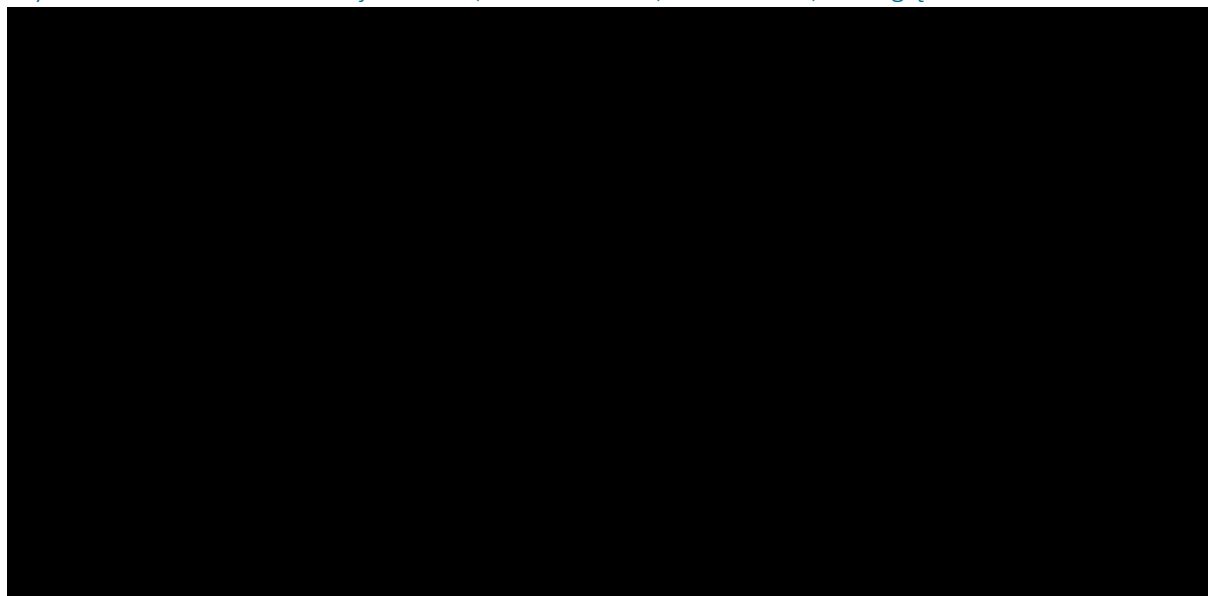
Tabela 15. Analiza minimalizacji kosztów, BEN vs MEP, analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS.

	Benralizumab	Mepolizumab	Różnica
Koszty całkowite, w tym	██████████	125 046 zł	██████████
Leczenie biologiczne	██████████	111 326 zł	██████████
Podanie leków w programie	9 597 zł	9 597 zł	0 zł
Diagnostyka i monitorowanie	1 743 zł	1 743 zł	0 zł
Kwalifikacja do programu i weryfikacja skuteczności	598 zł	598 zł	0 zł
Leczenie standardowe (SoC)	1 228 zł	1 228 zł	0 zł
Leczenie SAEs	554 zł	554 zł	0 zł

Średni całkowity koszt leczenia uzupełniającego eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń przy uwzględnieniu proponowanego RSS oszacowano na ██████████ dla wnioskowanej technologii oraz 125,0 tys. zł dla mepolizumabu. Koszt terapii produktem leczniczym Fasentra jest ██████████ ██████████ koszt leczenia mepolizumabem.

Wyniki zobrazowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 1. Analiza minimalizacji kosztów, leczenie EGPA, BEN vs MEP; z uwzględnieniem RSS.



Zastosowanie leku Fasentra w leczeniu uzupełniającym chorych na eozynofilową ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń [zamazane].

7.1.2 Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania benralizumabu i mepolizumabu w leczeniu EGPA, bez uwzględnienia proponowanego RSS podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 16. Analiza minimalizacji kosztów, BEN vs MEP, analiza podstawowa bez uwzględnienia RSS.

	Benralizumab	Mepolizumab	Różnica
Koszty całkowite, w tym	[zamazane]	125 046 zł	[zamazane]
Leczenie biologiczne	[zamazane]	111 326 zł	[zamazane]
Podanie leków w programie	9 597 zł	9 597 zł	0 zł
Diagnostyka i monitorowanie	1 743 zł	1 743 zł	0 zł
Kwalifikacja do programu i weryfikacja skuteczności	598 zł	598 zł	0 zł
Leczenie standardowe (SoC)	1 228 zł	1 228 zł	0 zł
Leczenie SAEs	554 zł	554 zł	0 zł

Średni całkowity koszt leczenia uzupełniającego eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń bez uwzględnienia RSS oszacowano na [zamazane] w ramieniu benralizumabu oraz 125,0 tys. zł w ramieniu mepolizumabu. Koszt terapii produktem leczniczym Fasentra jest [zamazane] w porównaniu do kosztu leczenia mepolizumabem.

Fasentra® (benralizumab)

w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA)

Należy podkreślić, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 24/10/2023), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego, a zaproponowany RSS jest nierozzerwalną częścią analizy, kształtującym cenę efektywną produktu leczniczego Fasenra.

7.2 Wyniki analizy progowej

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 24/10/2023), obliczając cenę zbytu netto produktu leczniczego Fasenra, przy której zastosowanie wnioskowanej interwencji nie wiąże się z dodatkowymi kosztami względem komparatora, tj. następuje zrównanie kosztów.

Tabela 17. Wyniki analizy progowej dla produktu leczniczego Fasenra: 1 amp-strzyk. a 30 mg, 1 wstrzykiwacz a 30 mg ().

Prezentacja leku	CZN	CH	CHB
Fasenra, roztwór do wstrzykiwań, 1 amp.-strz. 30 mg a 1 ml			
Fasenra, roztwór do wstrzykiwań, 1 wstrzykiwacz 30 mg a 1 ml			

Cenę progową brutto obliczono na dla obu prezentacji leku Fasenra. Wartość ta jest

7.3 Analiza wrażliwości

Spis scenariuszy testowanych w ramach deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale 5.2. W tabelach z wynikami przedstawionymi w kolejnych podrozdziałach numeracja scenariuszy analizy wrażliwości pokrywa się z numeracją przedstawioną wcześniej.

Dla przejrzystości prezentacji odrębnie przedstawiono wyniki w wariantach z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) dla leku Fasenra.

7.3.1 Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariantcie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 18. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS.

Wariant	Benralizumab (Fasenra)	w tym: koszt ref. Fasenra	Mepolizumab (Nucała)	Różnica kosztów	Progowa CZN Fasenra, 1 amp.-strz. 30 mg	Progowa CZN Fasenra, 1 wstrzykiwacz 30 mg
Analiza podstawowa	██████	██████	125 046 zł	██████	██████	██████
AW 1: Cena MEP za 1 mg wg danych przetargowych	██████	██████	187 845 zł	██████	██████	██████
AW 2: podanie ambulatoryjne leków biologicznych	██████	██████	125 046 zł	██████	██████	██████
AW 3: podanie leków biologicznych w ramach hospitalizacji jednodniowej	██████	██████	125 046 zł	██████	██████	██████
AW 4: ryczałt za diagnostykę z programu B.44	██████	██████	124 696 zł	██████	██████	██████
AW 5: zużycie OCS: jednakowe dla BEN i MEP	██████	██████	125 250 zł	██████	██████	██████
AW 6: zużycie OCS: oddzielne dla BEN i MEP	██████	██████	125 052 zł	██████	██████	██████
AW 7: nieuwzględnienie obecności leków z SoC na wykazie 65+	██████	██████	125 046 zł	██████	██████	██████
AW 8: uwzględnienie różnic w częstości SAEs	██████	██████	125 286 zł	██████	██████	██████

7.3.2 Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariantcie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 19. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS.

Wariant	Benralizumab (Fasenra)	w tym: koszt ref. Fasenra	Mepolizumab (Nucala)	Różnica kosztów	Progowa CZN Fasenra, 1 amp.-strz. 30 mg	Progowa CZN Fasenra, 1 wstrzykiwacz 30 mg
Analiza podstawowa	██████	██████	125 046 zł	██████	██████	██████
AW 1: Cena MEP za 1 mg wg danych przetargowych	██████	██████	187 845 zł	██████	██████	██████
AW 2: podanie ambulatoryjne leków biologicznych	██████	██████	125 046 zł	██████	██████	██████
AW 3: podanie leków biologicznych w ramach hospitalizacji jednodniowej	██████	██████	125 046 zł	██████	██████	██████
AW 4: ryczałt za diagnostykę z programu B.44	██████	██████	124 696 zł	██████	██████	██████
AW 5: zużycie OCS: jednakowe dla BEN i MEP	██████	██████	125 250 zł	██████	██████	██████
AW 6: zużycie OCS: oddzielne dla BEN i MEP	██████	██████	125 052 zł	██████	██████	██████
AW 7: nieuwzględnienie obecności leków z SoC na wykazie 65+	██████	██████	125 046 zł	██████	██████	██████
AW 8: uwzględnienie różnic w częstości SAEs	██████	██████	125 286 zł	██████	██████	██████

W każdym wariantcie AW poza wariantem 1, benralizumab pozostawał terapią bardziej kosztowną w zestawieniu z mepolizumabem w leczeniu chorych na EGPA.

Fasenra® (benralizumab)

w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA)

8 Obliczenia wynikające z w art. 13 ust. 3 ustawy

W odniesieniu do wnioskowanej interwencji zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji, w związku z czym w analizie przeprowadzono kalkulacje i obliczenia, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (MZ 24/10/2023), zob. Tabela 20.

Tabela 20. Obliczenia wynikające z w art. 13 ust. 3 Ustawy.

Koszt	Koszt
Koszt stosowania wnioskowanej technologii (Fasenra)	██████████
w tym koszt leku	██████████
Koszt stosowania technologii opcjonalnej (mepolizumab)	125 046,44 zł
Współczynnik CUR dla technologii opcjonalnej (mepolizumab)	181 181,71 zł *
Koszt stosowania technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych do kosztów ich uzyskania	125 046,44 zł
CZN Fasenra, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii jest nie wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych do kosztów ich uzyskania	
Fasenra, roztwór do wstrzykiwań, 1 amp.-strz. 30 mg a 1 ml	██████████
Fasenra, roztwór do wstrzykiwań, 1 wstrzykiwacz 30 mg a 1 ml	██████████
UCZ Fasenra, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii jest nie wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych do kosztów ich uzyskania	
Fasenra, roztwór do wstrzykiwań, 1 amp.-strz. 30 mg a 1 ml	██████████
Fasenra, roztwór do wstrzykiwań, 1 wstrzykiwacz 30 mg a 1 ml	██████████

* współczynnik CUR obliczony w oparciu o wynik zdrowotny (0,690), obliczony jako średnia ważona wartości użyteczności stanów: remisji EGPA oraz choroby stabilnej, w badaniu klinicznym MANDARA (ocena BEN+SoC vs SoC; dane niepublikowane, udostępnione przez Wnioskodawcę).

Oszacowane ceny są zgodne z cenami progowymi otrzymanymi w analizie minimalizacji kosztów (zob. Rozdział 7.2).

9 Dyskusja

Celem przeprowadzonej analizy była ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktu Fasenra (benralizumab) w leczeniu dorosłych chorych na eozynofilową ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, w ramach programu lekowego.

W rozważanej populacji chorych, jako komparator dla benralizumabu uznano mepolizumab, stosowany aktualnie w ramach programu lekowego B.44 „Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82)” (MZ 18/12/2024). Oba leki biologiczne stosowane są w ramach leczenia uzupełniającego do standardowej terapii EGPA.

Ze względu na brak wykazania w AKL różnic w efektywności klinicznej pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem (w porównaniu z mepolizumbem, benralizumab charakteryzował się podobną skutecznością oraz podobnym profilem bezpieczeństwa, co stawia go na równi z tym lekiem i umożliwia poszerzenie dostępnych opcji terapeutycznych, zob. *AKL Fasenra EGPA 2024, RCT MANDARA*), w analizie przyjęto technikę minimalizacji kosztów, w ramach której oceniane są wyłącznie koszty porównywanych technologii medycznych. Ocenę ekonomiczną produktu leczniczego Fasenra wykonano w oparciu o kalkulator obliczeniowy, skonstruowany w programie Microsoft Excel®.

Do oszacowania kosztów związanych z porównywanymi terapiami wykorzystano najnowsze dostępne dane dotyczące ceny leków i świadczeń opieki zdrowotnej w Polsce. Szeroka i wyczerpująca analiza kosztów i zużywanych zasobów, uwzględniająca wszystkie zidentyfikowane, istotne kategorie kosztowe powiązane z leczeniem EGPA, pozwala w sposób wiarygodny oszacować konsekwencje kosztowe refundacji leku Fasenra dla płatnika publicznego.

Celem porównania uzyskanych wyników z innymi opracowaniami, przeprowadzono wyszukiwanie badań ekonomicznych dla rozważanej interwencji w bazach publikacji medycznych (Rozdział 12.2). Nie odnaleziono ocen ekonomicznych leku Fasenra we wskazaniu leczenia eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń.

10 Ograniczenia analizy

Wśród ograniczeń analizy należy zwrócić uwagę na ograniczenia zidentyfikowane w analizie klinicznej (*AKL Fasenra EGPA 2024*), gdyż odnoszą się one również m.in. do przyjętej strategii analitycznej oraz doboru komparatora.

W analizie podstawowej przyjęto konserwatywnie cenę mepolizumabu zgodnie z danymi refundacyjnymi dot. terapii produktem leczniczym Nucala w programie lekowym B.44 „Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82)”, co może stanowić pewne ograniczenie. Rzeczywista cena mepolizumabu w programie lekowym EGPA nie jest znana. Istnieje możliwość, że we wniosku refundacyjnym dla produktu leczniczego Nucala w ramach nowego programu lekowego zostanie zaproponowany inny

instrument dzielenia ryzyka niż przyjęty aktualnie w programie leczenia astmy ciężkiej. Z uwagi na taką możliwość, w analizie wrażliwości testowano cenę za 1 mg mepolizumabu, obliczoną w oparciu o dane odnalezione w bazie przetargowej „Platforma zakupowa - Open Nexus”, dostępnej online na stronie *platformazakupowa.pl*.

Dodatkowo ograniczenie stanowi niepewność oszacowanych kosztów terapii standardowej oraz podania, diagnostyki i monitorowania leczenia, ze względu na brak odpowiednich danych dotyczących leczenia chorych na eozynofilową ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń w Polsce. W celu potwierdzenia zasadności przyjętych danych oraz stabilności uzyskanych wyników w analizie podstawowej, w analizie wrażliwości testowano warianty dotyczące zużycia doustnych glikokortykosteroidów, a także kosztów podania leków oraz diagnostyki i monitorowania leczenia (szczegóły zob. Rozdział 5.2, Rozdział 7.3). Koszty te miały jednak znikomy wpływ na wyniki, a założenia analizy podstawowej (brak uwzględnienia numerycznych różnic na korzyść BEN w zużyciu OCS i częstości SAEs) można traktować jako konserwatywne.

11 Wnioski końcowe

Roczny koszt leczenia uzupełniającego EGPA z zastosowaniem benralizumabu [REDACTED]

Przez wiele lat podstawą standardu opieki nad chorymi z EGPA były systemowe kortykosteroidy (*Wechsler 2023*). Wciąż jednak nie zostało ustalone optymalne dawkowanie początkowe glikokortykosteroidów jak również optymalne metody zmniejszania ich dawek u chorych na EGPA (*Watanabe 2023*), co skutkuje wysoką skumulowaną ekspozycją na tą grupę substancji, stanowiąc dodatkowe źródło zachorowalności (*Wechsler 2023*). Dodatkowo, pomimo, że u części pacjentów remisję można osiągnąć za pomocą samych OCS, dla EGPA charakterystyczne są częste nawroty choroby lub nawet oporność na leczenie, co wymaga dodania do schematu leczenia kolejnych leków i intensyfikacji terapii immunosupresyjnej.

Wnioskowane rozszerzenie warunków refundacji leku Fasentra zapewniłoby dostęp do skutecznej opcji leczenia chorym na EGPA i stanowiłoby odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę leczenia tej grupy chorych, zgodną z obecnym stanem wiedzy.

12 Załączniki

12.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

12.2 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*), jako element walidacji konwergencji przeprowadzono systematyczny przegląd badań ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego.

12.2.1 Metodyka

12.2.1.1 Cel

Systematyczny przegląd badań ekonomicznych został wykonany w celu identyfikacji technik analitycznych stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oraz porównanie wyników niniejszego opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

12.2.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

W tabeli poniżej zamieszczono predefiniowane kryteria włączenia oraz wykluczenia z przeglądu systematycznego analizowanych publikacji.

Tabela 21. Kryteria włączenia oraz wykluczenia publikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Zakres kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Chorzy z eozynofilową ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (EGPA)	Inna niż określona w kryteriach włączenia
Interwencja	Produkt leczniczy Fasentra (benralizumab)	Inna niż określona w kryteriach włączenia
Komparator	Dowolny	-
Metodyka	Raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych; do analizy włączano publikacje w języku polskim, angielskim i niemieckim	Niezgodna z kryteriami włączenia

12.2.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

Przeprowadzone zostało wyszukiwanie i analiza streszczeń i tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy.

Wyszukiwanie opublikowanych analiz ekonomicznych przeprowadzono 31 lipca 2024 roku, zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w bazach informacji medycznej *Pubmed* oraz *Cochrane Library*. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o wysokiej czułości (słowa kluczowe dla interwencji i wskazania), przedstawioną w tabeli poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe ani dotyczące języka publikacji.

Tabela 22. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Fasentra w leczeniu EGPA – *Pubmed*.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	eosinophilic granulomatosis with polyangiitis	4 103
#2	EGPA	985
#3	#1 OR #2	4 151
#4	benralizumab OR Fasentra	923
#5	#3 AND #4	77
#6	"economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost-effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation"	1 227 862
#7	#5 AND #6	0

Tabela 23. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Fasentra w leczeniu EGPA – *Cochrane Library*.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	eosinophilic granulomatosis with polyangiitis	118
#2	EGPA	112
#3	#1 OR #2	131
#4	benralizumab OR Fasentra	319
#5	#3 AND #4	14
#6	"economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost-effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation"	112 479
#7	#5 AND #6	0

12.2.3 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

Nie odnaleziono żadnych opracowań w wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii.

12.2.4 Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA

Dodatkowo 31 lipca 2024 roku wykonano przegląd zasobów internetowych serwisów agencji HTA. W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu Fasentra w leczeniu eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń w ramach programu lekowego, uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (*APD Fasentra EGPA 2024*):

- *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE);
- *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG) / *All Wales Therapeutics and Toxicology Centre* (AWTTC);
- *Scottish Medicines Consortium* (SMC);
- *National Centre for Pharmacoeconomics* (NCPE);
- *Haute Autorité de Santé* (HAS);
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG) / *Gemeinsamer Bundesausschuss* (G-BA);
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) / *Canada's Drug Agency* (CDA-AMC);

- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC);*
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC).*

Nie odnaleziono ocen ekonomicznych leku Fasentra we wskazaniu leczenia eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń.

Spis Tabel

Tabela 1. Obecne warunki finansowania produktu leczniczego Fasentra (MZ 18/12/2024).	17
Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Fasentra w terapii EGPA.	17
Tabela 3. Ceny jednostkowe (efektywna) produktu leczniczego Fasentra (z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS; dane od Wnioskodawcy).	22
Tabela 4. Ceny jednostkowe mepolizumabu, analiza podstawowa (NFZ 02/09/2024, UR NFZ 29/2024/IV).	23
Tabela 5. Ceny jednostkowe mepolizumabu, analiza wrażliwości (platformazakupowa.pl).	23
Tabela 6. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem leków stosowanych w ramach programu lekowego (zał. 1k do NFZ 9/2025/DGL).	24
Tabela 7. Udziały świadczeń związanych z podaniem leków stosowanych w ramach programu lekowego B.44 (UR NFZ 29/2024/IV, Jahnz-Różyk 2021, AOTMiT WT.543.5.2024).	25
Tabela 8. Zużycie doustnych glikokortykosteroidów w badaniu MANDARA.	27
Tabela 9. Obliczenie kosztu za miligram substancji czynnej – prednizon/prednizolon.	27
Tabela 10. Podsumowanie kosztów leczenia SoC, analiza podstawowa.	29
Tabela 11. Koszty leczenia pojedynczego zdarzenia w ramach JGP (statystyki.nfz.gov.pl, AOTMiT WT.543.5.2024).	30
Tabela 12. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs), benralizumab vs mepolizumab w leczeniu EGPA, badanie MANDARA (Wechsler 2024).	31
Tabela 13. Zestawienie parametrów modelu CMA – analiza podstawowa.	32
Tabela 14. Zestawienie założeń wariantów analizy wrażliwości.	33
Tabela 15. Analiza minimalizacji kosztów, BEN vs MEP, analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS.	35
Tabela 16. Analiza minimalizacji kosztów, BEN vs MEP, analiza podstawowa bez uwzględnienia RSS.	36
Tabela 17. Wyniki analizy progowej dla produktu leczniczego Fasentra: 1 amp-strzyk. a 30 mg, 1 wstrzykiwacz a 30 mg ([REDACTED]).	37
Tabela 18. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS.	38
Tabela 19. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS.	39
Tabela 20. Obliczenia wynikające z w art. 13 ust. 3 Ustawy.	40
Tabela 21. Kryteria włączenia oraz wykluczenia publikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	44
Tabela 22. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Fasentra w leczeniu EGPA – Pubmed.	44
Tabela 23. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Fasentra w leczeniu EGPA – Cochrane Library.	45

Spis Wykresów

Wykres 1. Analiza minimalizacji kosztów, leczenie EGPA, BEN vs MEP; z uwzględnieniem RSS.....	36
---	----

Piśmiennictwo

- ACR/VF 2021** Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G, Archer AM, Conn DL, Full KA, Grayson PC, Ibarra MF, Imundo LF, Kim S, Merkel PA, Rhee RL, Seo P, Stone JH, Sule S, Sundel RP, Vitobaldi OI, Warner A, Byram K, Dua AB, Husainat N, James KE, Kalot MA, Lin YC, Springer JM, Turgunbaev M, Villa-Forte A, Turner AS, Mustafa RA. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Aug;73(8):1366-1383. doi: 10.1002/art.41773.
- AE Fasenra 2021** Aestimo s.c. Fasenra® (benralizumab) w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych z eozynofilią od ≥ 150 do < 350 komórek/ μl , przyjmujących przewlekle doustne glikokortykosteroidy. Analiza ekonomiczna. Kraków 2021.
- AKL Fasenra EGPA 2024** Aestimo s.c. Fasenra® (benralizumab) w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA). Analiza kliniczna. Kraków 2024.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
- AOTMiT WT.543.5.2024** AOTMiT. Dokonanie analizy oraz przygotowanie raportu w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej i wydanie rekomendacji, w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia wprowadzanym ustawą z dnia 26 maja 2022 r. o zmianie ustawy o sposobie ustalania najniższego wynagrodzenia zasadniczego niektórych pracowników zatrudnionych w podmiotach leczniczych oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. z 2022 r., poz. 1352). Dostęp online pod adresem: <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2024/1033-materialy-2024/8548-100-2024-zlc>. Data ostatniego dostępu: 03.12.2024 r.
- APD Fasenra EGPA 2024** Aestimo s.c. Fasenra® (benralizumab) w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA). Analiza problemu decyzyjnego. Kraków 2024.
- Berti 2020** Berti A, Cornec D, Casal Moura M, Smyth RJ, Dagna L, Specks U, et al. Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: Clinical Predictors of Long-term Asthma Severity. *Chest.* 2020;157(5):1086-99.
- ChPL Fasenra** Charakterystyka Produktu Leczniczego Fasenra (benralizumab). Dostęp online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fasenra>. Data ostatniego dostępu: 20.05.2024 r.
- ChPL Nucala** Charakterystyka Produktu Leczniczego Nucala (mepolizumab). Dostęp online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nucala>. Data ostatniego dostępu: 20.05.2024 r.
- Cottin 2016** Cottin V, Bel E, Bottero P, Dalhoff K, Humbert M, Lazor R, et al. Respiratory manifestations of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Eur Respir J.* 2016;48(5):1429-41.
- EULAR 2022** Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, Holle JU, Hollinger N, Karadag O, Kronbichler A, Little MA, Luqmani RA, Mahr A, Merkel PA, Mohammad AJ, Monti S, Mukhtyar CB, Musial J, Price-Kuehne F, Segelmark M, Teng YKO, Terrier B, Tomasson G, Vaglio A, Vassilopoulos D, Verhoeven P, Jayne D. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2024 Jan 2;83(1):30-47. doi: 10.1136/ard-2022-223764. PMID: 36927642.
- Jahnz-Rózyk 2021** Pod red. Kariny Jahnz-Rózyk. Analiza wpływu na budżet zmian w opisie programu lekowego B.44 - leczenie astmy ciężkiej. Wpływ zniesienia ograniczeń możliwości leczenia w programie lekowym na budżet płatnika publicznego. CEESTAHC / towarzystwo , Kraków, 2021

- Kanecki 2017** Kanecki K, Nitsch-Osuch A, Gorynski P. Hospital Morbidity Database for Epidemiological Studies on Churg-Strauss Syndrome. *Adv Exp Med Biol.* 2017;980:19-25
- MZ 18/12/2024** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r.
- MZ 24/10/2023** 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 ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- NFZ 02/09/2024** Raport refundacyjny Centrali Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 września 2024 r. dotyczący wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–czerwiec 2024 r.
- NFZ 9/2025/DGL** Zarządzenia Prezesa NFZ nr 9/2025/DGL z dnia 30 stycznia 2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
- UR NFZ 1/2025/IV** Uchwała Rady Narodowego Funduszu Zdrowia nr 1/2025/IV z dnia 13 stycznia 2025 r. w sprawie przyjęcia okresowego Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za III kwartał 2024 r.
- UR NFZ 29/2024/IV** Uchwała Rady Narodowego Funduszu Zdrowia nr 29/2024/IV z dnia 17 października 2024 r. w sprawie przyjęcia okresowego Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2024 r.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- Watanabe 2023** Watanabe R, Hashimoto M. Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: Latest Findings and Updated Treatment Recommendations. *J Clin Med.* 2023 Sep 15;12(18):5996. doi: 10.3390/jcm12185996.
- Wechsler 2023** Wechsler ME, Hellmich B, Cid MC, Jayne D, Tian X, Baylis L, Roufosse F. Unmet needs and evidence gaps in hypereosinophilic syndrome and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2023 Jun;151(6):1415-1428. doi: 10.1016/j.jaci.2023.03.011.
- Wechsler 2024** Wechsler ME, Nair P, Terrier B, et al. Benralizumab versus Mepolizumab for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med.* 2024;390(10):911-921. doi:10.1056/NEJMoa2311155