

Załącznik nr 1. Odpowiedzi na uwagi do analiz HTA względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r., przekazanych w piśmie Prezesa OT.423.1.2.2025.14.MR z dnia 7 lutego 2025 r.

W odpowiedzi na uwagi dotyczące całości analiz proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Uwaga 1)

- ***W ramach przedłożonych analiz HTA, w tym w szczególności w ramach kryteriów selekcji badań pierwotnych do przeglądu, w zakresie charakterystyki populacji, w której były prowadzone badania, uwzględniono definicję populacji docelowej niezgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku. W analizach przyjęto wartość graniczną wskaźnika BVAS na poziomie „(BVAS > 0)”, natomiast w uzgodnionym programie lekowym wartość graniczną zdefiniowano na poziomie „(BVAS ≥ 2)”.***

Odpowiedź wnioskodawcy:

Analizy przedłożone do AOTMiT oparto o projekt wnioskowanego programu lekowego przekazany przez Wnioskodawcę, aktualny na dzień złożenia wniosku. Projekt ten zakładał, że jednym z kryteriów włączenia chorych będzie konieczność spełniania warunku „aktywna postać EGPA (BVAS > 0) w okresie 6 miesięcy poprzedzających włączenie do programu pomimo leczenia zgodnego z zaleceniami ACR/EULAR”, w związku z czym zapis taki znalazł odzwierciedlenie w kryteriach PICOS. [REDACTED]

[REDACTED] Z kolei wspomniane w piśmie zmiany w zakresie przyjętej w programie lekowym uzgodnionym z Ministrem Zdrowia programem lekowym wartości granicznej BVAS ≥ 2 zostały naniesione w późniejszym okresie, już po złożeniu analiz, czego konsekwencją jest nieuwzględnienie tej zmiany w ich treści. Warto też podkreślić, że w badaniu MANDARA średnia wartość BVAS była powyżej 2. Niestety dostępne wyniki badania MANDARA nie pozwalają na wiarygodną ocenę tylko w podgrupie z BVAS ≥ 2. Mimo to, należy oczekiwać wyższej skuteczności leczenia u chorych z bardziej nasilonymi objawami.

- ***Przyjęty przez Wnioskodawcę komparator nie jest refundowaną technologią opcjonalną. Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Mepolizumab nie stanowi obecnie technologii medycznej refundowanej w populacji docelowej.***

W opinii AOTMiT pacjenci chorujący na nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie eozynofilową ziarniniakowość z zapaleniem naczyń leczeni są przy wykorzystaniu standardowej opieki zdefiniowanej jako terapia z wykorzystaniem stabilnych dawek glikokortykosteroidów w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi (metotreksat, azatiopryna, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna, chlorochina).

Biorąc pod uwagę powyższe, przedłożone analizy nie spełniają minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją w całości.

Agencja zwraca uwagę, iż porównanie z mepolizumabem może zostać dokonane w ramach analizy dodatkowej. Warto również dodać, iż we wniosku o refundację produktu leczniczego Nucala, w definicji populacji docelowej, przejęto wartość graniczną BVAS na poziomie „(BVAS \geq 3)”, co powinno znaleźć odzwierciedlenie w szacunkach analizy wpływu na budżet (AWB).

Odpowiedź wnioskodawcy:

Metodykę doboru komparatorów dla przedkładanych analiz HTA określono:

- zgodnie z 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 (MZ 23/10/2023), w myśl których „technologia opcjonalna to procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych 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”;
- Wytycznymi oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016) które precyzują dodatkowo, że „komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię”, a „wybór komparatorów należy uzasadnić w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia” oraz wskazujących, że „należy zachować zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej”.

Odnosząc się do przedłożonych analiz należy wskazać, że opisane powyżej warunki zostały spełnione, a wybór komparatorów szczegółowo uzasadniono w analizie problemu decyzyjnego (APD). Przedstawiony w APD przegląd aktualnych wytycznych i standardów postępowania odnoszących się do wnioskowanego wskazania wykazał, że zgodnie z aktualną wiedzą medyczną/naukową, w leczeniu chorych na aktywną (nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie) postać EGPA należy stosować lek biologiczny – mepolizumab, dodany do aktualnego schematu postępowania (Emmi 2023, EULAR 2022). W chwili obecnej procedowany jest wniosek o refundację leku Nucala w leczeniu EGPA, w przebiegu którego uzyskał on pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości oraz pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT (127/2024 ZLC), a zaawansowanie etapu postępowania (negocjacji z Komisją Ekonomiczną) wskazuje na potencjalne jego objęcie refundacją w najbliższym czasie i dalsze zwiększenie populacji nim leczonej, gdyż co warto podkreślić leczenie to jest już dostępne dla polskich pacjentów ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych (RDTL).

Można oczekiwać, że w chwili obecnej rzeczywista liczba pacjentów otrzymujących mepolizumab w tym trybie refundacji powinna być jeszcze wyższa.

Przywołana w piśmie potencjalna możliwość leczenia przy wykorzystaniu standardowej opieki zdefiniowanej jako terapia z wykorzystaniem stabilnych dawek glikokortykosteroidów w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi jest omawiana w odnalezionych wytycznych i standardach postępowania, jednak podkreśla się, że leki te stosowane są poza zakresem ich wskazania rejestracyjnego (sygnalizowali to również analitycy AOTMiT w *AWA Nucala EGPA 2024*), a z uwagi na fakt, że ich użycie prowadzi do udokumentowanego występowania licznych zdarzeń niepożądanych i powikłań odległych dodatkowo przyczyniając się do zwiększania obciążenia chorobą (*ACR/VF 2021, Emmi 2023, EULAR 2022*). Należy więc wskazać, że terapie te nie odpowiadają na główny cel leczenia EGPA, jakim w ocenianej populacji jest podtrzymanie remisji objawów choroby i zapobieganie jej nawrotom, jednocześnie nie prowadząc do obniżenia jakości życia pacjentów i narażenia ich na toksyczność leczenia. Podobnie cele leczenia EGPA wyznaczali eksperci kliniczni ankietowani przez AOTMiT prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk – Konsultant Krajowa w dziedzinie alergologii, dr hab. n. med. Ewa Czarnobilska prof. UJ – Konsultant Wojewódzka w dziedzinie alergologii, prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Samborski – Prezes Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego (*AWA Nucala EGPA 2024*). Ci sami ankietowani eksperci wskazywali, że zastosowanie omawianego postępowania jest „niezgodne z zaleceniami” (opinia prof. dr hab. n. med. Kariny Jahnz-Różyk, str. 29/124 w *AWA Nucala EGPA 2024*), a „stosowane obecnie terapie charakteryzują się występowaniem licznych, często ciężkich i obciążających chorego działań niepożądanych, których leczenie generuje wysokie koszty” (opinia prof. dr hab. n. med. Kariny Jahnz-Różyk, str. 32/124 w *AWA Nucala EGPA 2024*). Jak podkreślono „leki te (dGKS oraz leki immunosupresyjne) nie wykazują przewagi względem placebo w zapobieganiu nawrotom choroby” (opinia dr hab. n. med. Ewy Czarnobilskiej prof. UJ, str. 32/124 w *AWA Nucala EGPA 2024*).

Jak zaznaczono w *AWA Nucala EGPA 2024*, Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej dokonał zestawienia kosztów mepolizumabu stosowanego jako terapii dodanej do standardowej opieki ze standardową opieką w formie analizy kosztów i konsekwencji (z ang. *cost-consequence analysis*, CCA), co argumentował wpływającą na niepewność modelu zmiennością schematów leczenia EGPA (SoC) oraz trudnością w wiarygodnym oszacowaniu kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY). Fakt ten wskazuje na poważne trudności w wiarygodnym oszacowaniu konsekwencji finansowanych leczenie vs. SoC. Skoro w przypadku leku Nucala posiadającego badanie RCT bezpośrednio porównujące tę interwencję z SoC uznano brak możliwości wiarygodnego oszacowania QALY, tym bardziej należy uznać, że próba wykonana porównania pośredniego benralizumabu vs SoC przez wspólny komparator, czyli mepolizumab nie będzie wiarygodna.

Tym samym uwzględnienie standardowej opieki (SoC, zdefiniowanej jako terapia z wykorzystaniem stabilnych dawek glikokortykosteroidów w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi) wśród komparatorów powodowałoby uwzględnienie jako komparatora suboptymalnej praktyki klinicznej, nieodpowiadającej aktualnym wytycznym i standardom postępowania oraz nieuwzględniającej celu leczenia. W sytuacji, gdy w rzeczywistej praktyce klinicznej dostępny jest inny lek biologiczny o dużym potencjale do dalszego zwiększania puli chorych nim leczonych i o udowodnionej wyższej skuteczności klinicznej niż SoC stanowiący powszechnie zalecaną metodą leczenia dla docelowej populacji, właściwym wydaje się nieuwzględnianie w analizach SoC, ale właśnie tego leku (mepolizumabu).

<i>ACR/VF 2021</i>	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 Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2021 Aug;73(8):1366-1383. doi: 10.1002/art.41773.
<i>AWA Nucala EGPA 2024</i>	Wniosek o objęcie refundacją leku Nucala (mepolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA) (ICD-10: M30.1)”. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.423.1.48.2024. Data ukończenia: 16 października 2024 r.
<i>AOTMiT 2016</i>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
<i>Emmi 2023</i>	Emmi G, Bettiol A, Gelain E, Bajema IM, Berti A, Burns S, Cid MC, Cohen Tervaert JW, Cottin V, Durante E, Holle JU, Mahr AD, Del Pero MM, Marvisi C, Mills J, Moiseev S, Moosig F, Mukhtyar C, Neumann T, Olivotto I, Salvarani C, Seeliger B, Sinico RA, Taillé C, Terrier B, Venhoff N, Bertsias G, Guillevin L, Jayne DRW, Vaglio A. Evidence-Based Guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. <i>Nat Rev Rheumatol.</i> 2023 Jun;19(6):378-393. doi: 10.1038/s41584-023-00958-w.
<i>EULAR 2022</i>	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, Tomas-son G, Vaglio A, Vassilopoulos D, Verhoeven P, Jayne D. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2024 Jan 2;83(1):30-47. doi: 10.1136/ard-2022-223764.
<i>MZ 23/10/2023</i>	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 oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

Uwaga 2) Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku.

W analizie ekonomicznej (AE) i AWB posługiwano się także nieaktualną na dzień złożenia wniosku uchwałą NFZ Nr 5/2024/IV oraz raportem refundacyjnym NFZ 01/03/2024, podczas gdy na dzień złożenia wniosku refundacyjnego dostępna była uchwała NFZ Nr 18/2024/IV z 02.07.2024 r. oraz raport refundacyjny NFZ z 02.07.2024 r.

Odpowiedź wnioskodawcy:

Dane z uchwały NFZ Nr 5/2024/IV oraz raportu refundacyjnego NFZ 01/03/2024 posłużyły do oszacowania średniej efektywnej ceny komparatora (mepolizumabu) w analizie. Jako że taka kalkulacja jest możliwa wyłącznie na podstawie danych półrocznych (w tym przypadku za I półrocze 2024 r.), bardziej aktualne dokumenty wskazane przez Agencję (uchwała NFZ Nr 18/2024/IV z 02.07.2024 r. oraz raport refundacyjny NFZ z 02.07.2024 r.) nie były przydatne w tym zakresie. W związku z powyższym należy uznać, że w analizie posłużono się dokumentami najbardziej aktualnymi na dzień złożenia wniosku.

Uwaga 3) W ramach analizy klinicznej (AKL) nie opisano wszystkich punktów końcowych, które oceniano w badaniu MANDARA przedstawionych w protokole badania, w tym w szczególności dodatkowych eksploracyjnych punktów końcowych.

Odpowiedź wnioskodawcy:

Zgodnie z uwagą Agencji, poniżej opisano punkty końcowe analizowane w badaniu MANDARA, które wymieniono w protokole i suplemencie do publikacji *Wechsler 2024*:

- Pierwszorzędowy punkt końcowy:
 - Remisja – zdef. jako uzyskanie wyniku BVAS = 0 i dawki GKS ≤ 4 mg/dziennie w tygodniu 36 i 48; wykonano także dodatkową analizę głównego punktu końcowego, uwzględniającą definicję remisji zgodną z EULAR, czyli uzyskanie wyniku BVAS = 0 i dawki GKS $\leq 7,5$ mg/dziennie
- Drugorzędowe punkty końcowe:
 - Łączne zliczone trwanie remisji EGPA (0 tygodni, 0 -<12 tygodni, 12 -<24 tygodnie, 24 -< 36 tygodni i ≥ 36 tygodni)
 - Odsetek chorych, którzy osiągnęli remisję w ciągu pierwszych 24 tygodni i utrzymali ją do końca etapu badania z podwójnym zaślepieniem
 - Czas od randomizacji do pierwszego nawrotu, który definiowano jako aktywne zapalenie naczyń (BVAS > 0); lub aktywne objawy i/lub oznaki astmy z odpowiednim pogorszeniem wyniku ACQ-6; lub aktywna choroba nosa i/lub zatok, z odpowiednim pogorszeniem ≥ 1 z pytań w Kwestionariuszu SSQ oraz uzasadnione zwiększenie całkowitej dawki dobowej terapii doustnych GKS do >4 mg/dobę prednizolonu; lub zwiększona dawka lub dodanie terapii immunosupresyjnej; lub hospitalizacja związana z pogorszeniem EGPA
 - Czas do poważnego/ciężkiego (*major*) nawrotu, który zdefiniowano jako każde zdarzenie EGPA zagrażające narządom lub życiu; lub wynik BVAS ≥ 6 (zajmujący ≥ 2 układy narządów oraz wszelkie objawy ogólne, jeśli występują [np. bóle mięśni, bóle stawów/zapalenie stawów, gorączka $>38^{\circ}\text{C}$ lub utrata masy ciała >2 kg]) lub nawrót astmy wymagający hospitalizacji; lub nawrót zatokowo-nosowy wymagający hospitalizacji
 - Roczna częstość nawrotów (ARR, ang. *Annualized Relapse Rate*), zdefiniowana jako $365,25 \times$ całkowita liczba nawrotów/całkowity czas trwania obserwacji w grupie leczonej (dni)
 - Średnia dzienna dawka doustnych glikokortykosteroidów w okresie od 48 do 52 tygodnia (0 mg, >0 do ≤ 4 mg, >4 do $\leq 7,5$ mg i $>7,5$ mg)
 - Procentowa redukcja średniej dziennej dawki doustnych glikokortykosteroidów w okresie od 48 do 52 tygodnia (< 25% redukcja, 25%-<50% redukcja, 50%-<75% redukcja, 75%-<100% redukcja i 100% redukcja oraz $\geq 50\%$ redukcja)
 - Odsetek chorych uzyskujących korzyść kliniczną lub odpowiedź całkowitą (wyst. jednego [korzyść]/wszystkich [odpowiedź całkowita] z następujących: remisja w którymkolwiek momencie etapu badania z podwójnym zaślepieniem, $\geq 50\%$ redukcja średniej dobowej dawki doustnych GKS w trakcie tygodni 48 do 52, czas wolny do nawrotu EGPA w trakcie etapu badania z podwójnym zaślepieniem)
 - Aktywność choroby – BVAS, zakres od 0 do 63 punktów, większy wynik oznacza większą aktywność choroby

- o Uszkodzenia związane z zapaleniem naczyń – VDI, zakres od 0 do 64 punktów; wyższy wynik oznacza większe uszkodzenie
- o Czynność płuc: FEV1, FVC – nie odnaleziono źródeł, które prezentowało dane na temat drugiego parametru
- o Ocena kontroli objawów astmy – kwestionariusz ACQ-6 (*Asthma Control Questionnaire*); zakres od 0 do 6; większy wynik oznacza gorszą kontrolę choroby; MCID w astmie = 0,5 – odpowiedź zdef. jako zmniejszenie wyniku o $\geq 0,5$ punktu w stos. do wartości wyjściowej
- o Objawy zatokowo-nosowe – kwestionariusz SNOT-22 (*Sino-Nasal Outcome Test-22 Questionnaire*); zakres od 0 do 110; większy wynik oznacza gorsze funkcjonowanie pacjenta lub większe nasilenie objawów, MCID w przewlekłym zapaleniu nosa i zatok z polipami nosa lub bez nich = 8,9; i kwestionariusz SSQ (*Sino-nasal Symptoms Questionnaire*); zakres od 0 do 4; większy wynik oznacza większe nasilenie objawów
- o Jakość życia zależna od zdrowia – kwestionariusz SF-36v2 (*Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Version 2*); zakres od 0 do 100, większy wynik oznacza lepszy stan zdrowia
- o Ocena nasilenia i zmian wg pacjenta – kwestionariusz PGIS (*Patient Global Impressions of Severity*) i PGIC (*Patient Global Impressions of Change*); skala 7-punktowa (1 = dużo lepiej, 7 – dużo gorzej); w tabeli poniżej zamieszczono informacje na temat oceny PGIC:

Tabela 1. Ocena PGIC; BEN vs MEP; badanie MANDARA.

Kategoria	Tydzień 1		Tydzień 2		Tydzień 3		Tydzień 4	
	BEN	MEP	BEN	MEP	BEN	MEP	BEN	MEP
Duże pogorszenie	0%	0%	0%	1,5%	0%	3,0%	0%	1,4%
Umiarkowane pogorszenie	1,4%	0%	0%	0%	1,5%	0%	0%	1,4%
Lekkie pogorszenie	2,9%	7,6%	2,9%	1,5%	2,9%	1,5%	6,0%	2,9%
Prawie bez zmian	65,2%	59,1%	55,9%	50,8%	52,9%	40,3%	52,2%	44,9%
Lekka poprawa	21,7%	31,8%	20,6%	33,8%	22,1%	40,3%	25,4%	29,0%
Umiarkowana poprawa	5,8%	1,5%	10,3%	9,2%	10,3%	10,4%	7,5%	17,4%
Duża poprawa	2,9%	0%	10,3%	3,1%	10,3%	4,5%	9,0%	2,9%

- o Ocena wpływu na aktywność i produktywność – kwestionariusz WPAI-GH [*Work Productivity and Activity Impairment General Health*]; wyrażana w procentach, większy wynik oznacza większe upośledzenie
- o Liczba eozynofili we krwi (≤ 30 komórek/ μl , ≤ 150 komórek/ μl oraz $\geq 90\%$ redukcja od wartości wyjściowej oraz mediana czasu do ich wystąpienia)
- o Farmakokinetyka (stężenie benralizumabu w osoczu) oraz immunogenność dotycząca benralizumabu (obecność przeciwciał przeciwko benralizumabowi i przeciwciał neutralizujących)
- o Bezpieczeństwo (wyniki dostępne także dla fazy OLE, w której dodatkowo zgodnie z protokołem badania zaplanowano ocenę remisji, nawrotów, zużycia OCS, objawów astmy [ACQ-6], jakości życia [SF-36v2], wpływu na aktywność i produktywność [WPAI], objawów zatokowo-nosowych [SNOT-22], wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej z powodu EGPA [w tym hospitalizacje i pobyt na oddziale intensywnej terapii], ocena

markerów zapalnych i analiza biomarkerów związanych z mechanizmem działania benralizumabu, zapaleniem eozynofilowym i patogenezą EGPA)

- eksploracyjne punkty końcowe:
 - skumulowana dawka doustnych glikokortykosteroidów (wyniki odnaleziono w opisanym w analizie klinicznej abstrakcie Nair 2024)
 - ocena wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej z powodu EGPA (autorzy publikacji Wechsler 2024 zaznaczyli, że z uwagi na małą liczebność próby, dane nie będą prezentowane)
 - ocena markerów zapalnych (autorzy publikacji Wechsler 2024 zapowiedzieli ich późniejszą prezentację)
 - analiza biomarkerów związanych z mechanizmem działania benralizumabu, zapaleniem eozynofilowym i patogenezą EGPA oraz podstawowych predyktorów odpowiedzi (autorzy publikacji Wechsler 2024 zapowiedzieli ich późniejszą prezentację)
 - ocena doświadczeń związanych z terapią i wynikających z niej korzyści, które są zgłaszane przez pacjentów w ramach wywiadów lekarskich (autorzy publikacji Wechsler 2024 zapowiedzieli ich późniejszą prezentację; po części wyniki odnaleziono w opisanym w analizie klinicznej abstrakcie Merkel 2024)

Uwaga 4) W publikacji Wechsler 2024, wskazano, iż przedziały ufności dla drugorzędowych punktów końcowych nie zostały dostosowane względem wielokrotnego i tym samym nie mogą być wykorzystane do wnioskowania o efektach leczenia. W świetle powyższego szacowanie przez Wnioskodawcę wartości p na podstawie „dostępnych danych” dla dodatkowych drugorzędowych i innych punktów końcowych jest niezasadne.

Odpowiedź wnioskodawcy:

Rzeczywiście zgodnie z uwagą Agencji w badaniu MANDARA tylko dla głównego punktu końcowego tej próby przedstawiono wynik miary efektu, na podstawie którego można było wnioskować o istotności statystycznej. W przypadku drugorzędowych punktów końcowych zaznaczono, że prezentowane dla nich w publikacji Wechsler 2024 przedziały ufności nie zostały dopasowane pod względem wielokrotnego testowania, nie powinny więc służyć do wnioskowania o istotności obserwowanego efektu między stosowanymi interwencjami (szczególną ostrożność należy zachować zwłaszcza w przypadku tworzonych *post-hoc* punktów końcowych obejmujących różne punkty czasowe oceny lub różne progi odcięcia). Jednakże w próbie MANDARA (często jako informację z abstraktów konferencyjnych) podano nominalne wartości p, jak i przedziały ufności poszczególnych miar efektów, a więc w analizie klinicznej skorzystano z tych informacji i wskazywano na znamienność czy jej brak w ramach opisywanych wyników, przypominając jednocześnie w ograniczeniach do badania, że należy zachować ostrożność w przypadku takich wniosków. Taka własna poszerzająca analiza statystyczna jest zgodna z wytycznymi AOTMiT i nie podlega restrykcjom i planowi analizy statystycznej zaprojektowanemu przez autorów badania. Dodatkowo wszędzie, gdzie było to możliwe, w celu oszacowania istotności statystycznej autorzy raportu obliczyli samodzielnie miary efektu dla wyników w grupach BEN i MEP (choć zdarzyły się sytuacje, gdzie zaprezentowane informacje były niewystarczające do wykonania takich analiz, np. w ocenie stopnia nasilenia choroby przez pacjenta w analizie PGIS).

Uwaga 5) W AWB nie przedstawiono wyników oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana w postaci tabelarycznej.

Odpowiedź wnioskodawcy:

Uwaga Agencji została uwzględniona w zaktualizowanej wersji analizy wpływu na budżet będącej załącznikiem do niniejszego pisma (Tabela nr 9, str. 28).

Uwaga 6) Nie przedstawiono imion i nazwisk ekspertów biorących udział w konsultacji w ramach spotkania Komitetu Doradczego. Celem weryfikacji należy również dostarczyć kompletne wyniki wskazanych wyżej konsultacji.

Odpowiedź wnioskodawcy:

Konsultacje w ramach spotkania doradczego przeprowadzono z:

- [REDACTED]
- [REDACTED]

W odpowiedzi na prośby zawarte w piśmie dotyczące: udostępnienia danych przekazanych przez Departament Gospodarki Lekami NFZ w odpowiedzi na wniosek o udostępnienie informacji publicznej w 2023 r. dot. leczenia mepolizumabem w ramach RDTL we wskazaniu EGPA oraz aktualizacji analiz, w szczególności o wykorzystanie aktualnej listy refundacyjnej, tak aby wyniki analiz odzwierciedlały aktualne ceny i warunki refundacji proszę przyjąć następujące wyjaśnienia.

Odpowiedź wnioskodawcy:

Wyjaśnienie odnośnie danych DGL NFZ przedstawiono wyżej, we wcześniejszej części niniejszego pisma.

Do niniejszego pisma załączono analizy: ekonomiczną i wpływu na budżet oraz wersję elektroniczną modelu, zaktualizowane o następujące dokumenty:

- 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.
- 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 programu lekowe.
- 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.

- 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.
- 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.
- 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 programu lekowe.
- 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

Z wyrazami szacunku,

Załączniki

Załącznik 1. Zaktualizowana analiza ekonomiczna (plik Fasenra EGPA AE v_1.1.docx)

Załącznik 2. Zaktualizowana analiza wpływu na budżet (plik Fasenra EGPA BIA v_1.1.docx)

Załącznik 3. Zaktualizowany model elektroniczny AE i BIA (plik Fasenra EGPA_CMA_BIA_v.1.1.xlsm)