INAR
INSTYTUT ARCANA

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego **Fasenra® (benralizumab)** w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową

Instytut Arcana
Ul. Płk. S. Dąbka 8
30-732 Kraków
Tel./Fax: +48 12 26 36 038
www.inar.pl

Kraków, lipiec 2018

SPIS TREŚCI

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY 4

INDEKS SKRÓTÓW 5

STRESZCZENIE 6

1. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA 8

1.1. CEL ANALIZY 8

1.1.1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją 8

1.1.2. Założenia dotyczące grupy limitowej 8

1.2. METODYKA I ZAŁOŻENIA 9

1.2.1. Perspektywa 9

1.2.2. Horyzont czasowy 10

1.2.3. Porównywane scenariusze 10

1.2.4. Forma przestawienia wyników 10

1.2.5. Dyskontowanie 10

1.3. POPULACJA 11

1.3.1. Liczebność populacji według zarejestrowanych wskazań 12

1.3.2. Liczebność populacji docelowej 15

1.3.3. Liczebność populacji obecnie stosującej produkt leczniczy Fasenra® 18

1.4. LICZEBNOŚĆ POPULACJI, W KTÓREJ WNIOSKOWANA TECHNOLOGIA BĘDZIE STOSOWANA 19

1.4.1. Pacjenci włączeni do programu lekowego 19

1.4.2. Udziały w rynku: grupa pacjentów rozpoczynających leczenie 23

1.4.2.1. Scenariusz istniejący 23

1.4.2.2. Scenariusz nowy 23

1.5. PRZEPŁYW PACJENTÓW W PROGRAMIE LEKOWYM 24

1.5.1. Zakończenie leczenia w programie lekowym 25

1.5.2. Zawieszenie leczenia w programie lekowym 25

1.6. KOSZTY 26

1.6.1. Koszty produktu leczniczego Fasenra® 26

1.6.2. Koszty mepolizumabu 27

1.6.3. Koszty jednostkowe podania leków w ramach programów lekowych w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej 28

1.6.4. Koszty diagnostyki i monitorowania 28

1.6.5. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych 30

1.7. PROPONOWANY INSTRUMENT DZIELENIA RYZYKA 31

1.8. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA 31

1.8.1. Zużycie zasobów 31

1.8.2. Liczba pacjentów leczonych 31

1.8.3. Aktualne roczne wydatki płatnika publicznego na leczenie ciężkiej astmy w ramach programu lekowego 32

1.8.4. Analiza podstawowa: wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka 32

1.8.5. Analiza podstawowa: wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka 34

1.8.6. Analiza wrażliwości 36

1.9. WPŁYW NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH 39

1.10. ASPEKTY SPOŁECZNE I ETYCZNE 39
1.11. OGRANICZENIA I DYSKUSJA 39
1.12. WYNIKI I WNIOSKI KOŃCOWE 40
2. PIŚMIENNICTWO 41
3. SPIS TABEL 43
4. SPIS WYKRESÓW I RYSUNKÓW 45

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Zakres prac
[redacted]	Analiza wpływu na budżet
[redacted]	Analiza wpływu na budżet
[redacted]	Analiza wpływu na budżet
[redacted]	Koordynator prac
[redacted]	Koordynator prac
[redacted]	Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Data zakończenia analizy: lipiec 2018 r.

© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax: +48 12 263 60 38

Raport wykonano na zlecenie firmy: AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

AE	działanie niepożądane (ang. *Adverse Event*)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BSC	terapia standardowa (ang. *Best Standard Care*)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
dot.	dotyczący
GKS	glikokortykosteroidy
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. *Health Technology Assessment*)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*)
µl	mikrolitr
mcg	mikrogram
mg	miligram
mln	milion
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
pkt.	punkt
PL	program lekowy
r.	rok
r. ż.	rok życia
RSS	Instrument Podziału Ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*)
tys.	tysiąc
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)

STRESZCZENIE

Cel analizy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu przedstawienia wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku refundacji benralizumabu (Fasenra® 30 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową.

Analiza została przygotowana na zlecenie firmy *AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.*

Metodyka i założenia

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych oraz z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA.

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci spełniający kryteria włączenia do leczenia ciężkiej, opornej na leczenie astmy eozynofilowej w ramach programu lekowego Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J 45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J 45).

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (NFZ) dla czteroletniego horyzontu czasowego (lata 2019-2022).

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego NFZ dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusz „istniejący", zakładający brak refundacji benralizumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową, tzn. przyjęto, że w horyzoncie czasowym analizy zachowana zostanie obecna praktyka kliniczna;
- scenariusz „nowy", w którym benralizumab zostanie objęty refundacją w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową i będzie stosowany w ramach wnioskowanego programu lekowego.

W analizie uwzględniono koszty benralizumabu, mepolizumabu (obie substancje stosowane w programie lekowym dla astmy eozynofilowej), podania leków, ryczałtu za diagnostykę w programie oraz leczenia działań niepożądanych.

Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel® 2013 dołączonym do bieżącej analizy. Wpływ zmian w przyjętych założeniach na wyniki analizy testowano w ramach analizy wrażliwości.

Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

[redacted]

Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

[redacted]

W przypadku wprowadzenia refundacji benralizumabu w leczeniu ciężkiej, opornej na leczenie astmy eozynofilowej, w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego, całkowite wydatki płatnika publicznego wzrosłyby o 4,11 mln PLN w 2019 roku, 3,10 mln PLN w 2020 roku, 4,89 mln PLN w 2021 roku oraz 5,96 mln PLN w 2022 roku.

[redacted]

Wnioski końcowe

[redacted]

Pozytywna decyzja refundacyjna w odniesieniu do rozważanej technologii zwiększy liczbę możliwych opcji terapeutycznych w leczeniu ciężkiej, opornej na leczenie astmy eozynofilowej. W porównaniu do obecnie dostępnego w programie lekowym mepolizumabu, terapia benralizumabem związana jest z niemal dwukrotnym spadkiem liczby wizyt w ośrodku prowadzącym terapię (podanie leku co 8 tygodni *vs* co 4 tygodnie, z wyjątkiem trzech pierwszych podań co 4 tygodnie w przypadku obydwu interwencji). Finansowanie produktu Fasenra® ze środków płatnika publicznego wpłynie pozytywnie na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej.

1. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

1.1.Cel analizy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu przedstawienia wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku refundacji benralizumabu (Fasenra® 30 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową.

Raport został przeprowadzony na zlecenie firmy *AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.*

1.1.1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Poniżej przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją.

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Parametr	Warunki objęcia refundacją
Produkt leczniczy	Fasenra® 30 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Substancja czynna	Benralizumab
Postać	Roztwór do wstrzykiwań
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatny
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Cena zbytu netto	[redacted]
Instrument dzielenia ryzyka [RSS]	Wnioskowany (szczegóły w rozdziale 1.7)

1.1.2. Założenia dotyczące grupy limitowej

Zgodnie z zapisami art. 15 Ustawy o refundacji [36] do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania przy tych samych wskazaniach refundacyjnych oraz podobnej skuteczności.

W porównaniu z innymi lekami biologicznymi z grupy anty-IL-5 (m.in. mepolizumabem), benralizumab jest skierowany przeciwko samym komórkom efektorowym, czyli znajdującym się we krwi krążącej i obecnym w tkankach płucnych eozynofilom i bazofilom [33]. Mepolizumab działa przez związanie się z krążącą IL-5, co uniemożliwia jej przyłączenie się do receptora na eozynofilach i bazofilach i prowadzi stopniowo do eliminacji tych komórek. Mechanizm działania benralizumabu jest odmienny od pozostałych przeciwciał monoklonalnych z dwóch powodów: 1) działa przez wiązanie z receptorem dla IL-5 na komórkach docelowych oraz 2) przez powinowactwo do receptorów FcγRIIIa obecnych na powierzchni komórek NK (ang. *natural killer*) aktywuje mechanizm cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC, ang. *Antibody-Dependent Cell Cytotoxicity*) [2]. Przez aktywacje komórek NK, lek indukuje proces apoptozy eozynofilów. [33]. W wyniku podwójnego mechanizmu działania, benralizumab blokuje rekrutację, aktywację i mobilizację eozynofilów, co prowadzi do zmniejszenia liczby eozynofilów w układzie krążenia, w szpiku kostnym, tkankach docelowych, w szczególności w drogach oddechowych i płucach u pacjentów z astmą [33].

Obecnie produkt leczniczy Fasenra® nie jest finansowany z środków publicznych w ramach katalogu leków stosowanych w programach lekowych [26]. Ponieważ mechanizm działania benralizumabu jest odmienny od

mechanizmu działania mepolizumabu, uzasadnione jest utworzenie odrębnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Fasenra®.

1.2. Metodyka i założenia

Analizę przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie wymagań minimalnych, 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 [32] (zwanym dalej Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych) oraz zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT [1] (zwanymi dalej Wytycznymi AOTMiT).

W analizie wpływu na budżet oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego refundacji produktu leczniczego Fasenra® w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową, którzy spełniają kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego [30], w horyzoncie czterech lat, przyjmując za pierwszy rok horyzontu rok 2019, w którym prognozowane jest wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Fasenra® w omawianym wskazaniu.

Oszacowano koszty generowane przez dwa scenariusze:

- scenariusz „istniejący", zakładający brak refundacji benralizumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową, tzn. przyjęto, że w horyzoncie czasowym analizy zachowana zostanie obecna praktyka kliniczna;
- scenariusz „nowy", w którym benralizumab zostanie objęty refundacją w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową i będzie stosowany w ramach programu lekowego.

Źródłem danych w opracowaniu były m.in. opublikowane badania epidemiologiczne. Dane kosztowe pozyskano z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia i Zarządzeń Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Wszelkie niepewności testowano w ramach analizy wrażliwości.

Liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z udziałem produktu Fasenra® oszacowano w oparciu o dane epidemiologiczne zaczerpnięte z literatury.

W analizie uwzględniono koszty leków (benralizumab, mepolizumab), koszty podania leków, koszty badań diagnostycznych i monitorowania leczenia oraz koszty leczenia działań niepożądanych.

Podstawowym wynikiem analizy jest koszt inkrementalny, tj. różnica kosztów całkowitych związanych z realizacją scenariusza nowego oraz kosztów całkowitych związanych z realizacją scenariusza istniejącego. Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono z uwzględnieniem wnioskowanego instrumentu podziału ryzyka (RSS), jak również bez uwzględnienia wnioskowanego instrumentu podziału ryzyka.

Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel® 2013, który jako aplikacja elektroniczna został dołączony do niniejszego dokumentu.

1.2.1. Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Substancje lecznicze stosowane w ramach programów lekowych wydawane są świadczeniobiorcy bezpłatnie, dlatego pominięto perspektywę wspólną (płatnik publiczny + pacjent).

Przyjęta perspektywa jest zgodna z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [32].

1.2.2. Horyzont czasowy

W analizie wpływu na budżet dokonuje się oceny wpływu danej technologii medycznej na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej w okresie kilku lat następujących po wprowadzeniu nowej lub zaprzestaniu finansowania dotychczas refundowanej technologii. Zaleca się stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej z środków publicznych [32].

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia refundacji benralizumabu, stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową, przeprowadzono dla czteroletniego horyzontu czasowego: lata 2019-2022. Długość tego okresu przyjęto tak, aby uwzględnić czas konieczny do ustalenia równowagi rynkowej (osiągnięcie stabilnego, stałego wzrostu liczby pacjentów włączonych do programu lekowego w kolejnych latach).

1.2.3. Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusz „istniejący", zakładający brak refundacji benralizumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową, tzn. przyjęto, że w horyzoncie czasowym analizy zachowana zostanie obecna praktyka kliniczna;
- scenariusz „nowy", w którym benralizumab zostanie objęty refundacją w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową i będzie stosowany w ramach wnioskowanego programu lekowego.

W scenariuszu nowym finansowanie benralizumabu wpłynie na udziały w rynku obecnie stosowanego mepolizumabu (obie substancje posiadać będą takie same wskazania refundacyjne).

1.2.4. Forma przestawienia wyników

Dla każdego z poszczególnych lat horyzontu czasowego przedstawiono najbardziej prawdopodobną różnicę pomiędzy kosztem scenariusza nowego i kosztem scenariusza istniejącego, tj. koszt inkrementalny. W kosztach scenariuszy oraz w koszcie inkrementalnym wyszczególniono składową wydatków stanowiących refundację ceny wnioskowanej technologii.

Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy wrażliwości (przyjęte założenia zaprezentowano w rozdziałach 1.3.2, 1.4.1, 1.4.2.2, 1.5.2).

W dokumencie zaprezentowano wyniki obliczeń w postaci zaokrąglonych wartości, natomiast w arkuszu kalkulacyjnym nie stosowano zaokrągleń.

1.2.5. Dyskontowanie

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie, wobec czego dyskontowanie nie jest wymagane [32].

1.3. Populacja

Produkt leczniczy Fasenra® jest wskazany do stosowania w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową, pomimo stosowania dużych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającymi ß-mimetykami [4].

Populacja docelowa w niniejszej analizie odpowiada kryteriom kwalifikacji do proponowanego programu lekowego [30]:

1) pacjenci powyżej 18. roku życia z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową identyfikowaną poprzez liczbę eozynofili we krwi na poziomie ≥350 komórek/µl na wizycie kwalifikacyjnej albo w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do udziału w programie;
2) konieczność stosowania wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów (>1000 mcg dipropionianu beklometazonu na dobę lub innego wziewnego glikokortykosteroidu w dawce równoważnej określonej zgodnie z aktualnymi wytycznymi The Global Initiative for Asthma (GINA)) w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę (długo działający agonista receptora β-2 adrenergicznego, modyfikator leukotrienów, pochodna teofiliny, długo działający bloker receptora muskarynowego);
3) dwa lub więcej epizodów zaostrzeń w ostatnim roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększenia ich dawki na okres dłuższy niż trzy dni u osób, które stosują je przewlekle, wymagających lub nie hospitalizacji lub wizyty w oddziale ratunkowym;
4) natężona objętość wydechowa pierwszo-sekundowa FEV1 <80% wartości należnej przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w czasie wizyty kwalifikacyjnej;
5) objawy niekontrolowanej astmy (brak kontroli astmy w kwestionariuszu kontroli astmy ACQ >1,5 pkt) i pogorszenie jakości życia z powodu astmy (średnia punktów w teście kontroli jakości życia chorego na astmę AQLQ <5,0 punktów), mimo stosowanego leczenia;
6) wykluczenie innych zespołów hypereozynofilii;
7) deklaracja pacjenta dot. niepalenia tytoniu;
8) wykluczenie zakażenia pasożytniczego na podstawie prawidłowego wyniku badania kału;
9) wykluczenie innych istotnych klinicznie chorób płuc.

[redacted]

Czas leczenia w programie określa lekarz prowadzący na podstawie kryteriów wyłączenia [30]:

1) wystąpienie zaostrzeń astmy w okresie leczenia benralizumabem w ilości równej lub przewyższającej okres poprzedzający leczenie w obserwacji rocznej;
2) u pacjentów, którzy przed włączeniem terapii benralizumabem przyjmowali przewlekle systemowe GKS (nieprzerwanie przez minimum 6 miesięcy) brak redukcji dawki tych leków lub redukcja o ≤30%;
3) ocena odpowiedzi na terapię przez lekarza prowadzącego wg skali GETE niższa niż: bardzo dobra (całkowita kontrola astmy), dobra (znacząca poprawa kontroli astmy);

4) brak poprawy kontroli astmy w kwestionariuszu kontroli astmy (wzrost ACQ o > lub = 0,5 pkt (w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia benralizumabem));
5) brak poprawy jakości życia w teście kontroli jakości życia chorego na astmę (spadek AQLQ o > lub = 0,5 pkt (w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia benralizumabem));
6) palenie tytoniu;
7) niestosowanie się do zaleceń lekarskich lub niepoprawne przyjmowanie leków;
8) podjęcie leczenia lekami immunosupresyjnymi, przeciwnowotworowymi, wlewami z immunoglobulin lub innymi lekami biologicznymi;
9) wystąpienie któregokolwiek z przeciwwskazań do stosowania benralizumabu;
10) ciąża;
11) w przypadku stwierdzenia zakażenia pasożytniczego opornego na leczenie – zawiesić leczenie benralizumabem do momentu wyleczenia.

1.3.1. Liczebność populacji według zarejestrowanych wskazań

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Fasenra® [4], lek ten wskazany jest do stosowania w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową, pomimo stosowania dużych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającymi ß-mimetykami.

Astma, zgodnie z definicją sformułowaną przez GINA (ang. *Global Initiative for Asthma*), to heterogenna choroba, zwykle związana z przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych, zdefiniowana przez historię objawów ze strony układu oddechowego, takich jak świsty, duszności, ucisk w klatce piersiowej i kaszel, zmieniających się w czasie i o różnym nasileniu, którym towarzyszy zmienna obturacja (zwężenie) dróg oddechowych. Według danych WHO 300 milionów ludzi na świecie choruje obecnie na astmę i liczba ta wzrasta z roku na rok. Szacuje się, że w Polsce objawy astmy ma 4 miliony osób, z czego tylko niecałe 2 miliony wie o swojej chorobie [15].

W celu zidentyfikowania niezbędnych do oszacowania liczebności populacji źródeł danych przeprowadzono niesystematyczny przegląd dostępnej literatury.

Oszacowanie populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym przeprowadzono w następujących krokach:

1. Kalkulacja liczby **dorosłych chorych na astmę** w Polsce.
2. Kalkulacja liczby dorosłych chorych na **ciężką** astmę w Polsce.
3. Kalkulacja liczby dorosłych chorych na ciężką astmę **eozynofilową** w Polsce.
4. Kalkulacja liczby dorosłych chorych na **niekontrolowaną i oporną na leczenie** ciężką astmę eozynofilową w Polsce.

W celu oszacowania liczby dorosłych chorych na astmę w Polsce wykorzystano:

- Prognozę ludności Głównego Urzędu Statystycznego [7], określającą wielkość populacji całkowitej w Polsce w latach 2018-2022,
- Mapę potrzeb zdrowotnych dla Polski [18], w której oszacowano chorobowość rejestrowaną astmy (na dzień 31.12.2014 r.),
- Opracowanie Głównego Urzędu Statystycznego Stan zdrowia ludności Polski w 2014 r. [8], w oparciu o które wyznaczono odsetek osób dorosłych w populacji z astmą.

Tabela 2. Kalkulacja liczby dorosłych chorych na astmę w Polsce

Parametr	2018	2019	2020	2021	2022
Populacja ogólna, Polska [7][1]	38 259 532	38 200 552	38 137 804	38 070 314	37 997 408
Chorobowość rejestrowana astmy [18]	4 878,2/100 000 ludności				
Liczba chorych na astmę w Polsce	1 866 415	1 863 538	1 860 476	1 857 184	1 853 628
Odsetek osób dorosłych w populacji z astmą [8][2]	81,4%				
Liczba dorosłych chorych na astmę w Polsce	1 519 795	1 517 452	1 514 959	1 512 279	1 509 382

[1] dane źródłowe: *„Ludność na 31.12."*

[2] oszacowano na podstawie danych źródłowych o liczbie pacjentów [8]:

- wiek 15 lat i więcej: 1 306,8 tys.
- wiek 0-14 lat 237,4 tys.
- wiek 15-19 lat: 82,3 tys., w kalkulacjach przyjęto proporcjonalny rozkład osób dla poszczególnych lat (osoby w wieku 15-17 lat stanowią 3/5 tej grupy, a osoby w wieku 18-19 lat 2/5).

Szacunki częstości występowania ciężkiej postaci astmy wśród chorych na astmę są zróżnicowane w zależności od kraju badania, badanej populacji i przyjętych kryteriów rozpoznania [15].

W tabeli poniżej przedstawiono zidentyfikowane wartości parametru *odsetek chorych z astmą ciężką w Polsce wśród dorosłych z astmą* (wraz z podaniem źródła danych).

Tabela 3. Chorobowość astmy ciężkiej w Polsce

Publikacja	Populacja badana	Odsetek pacjentów z astmą ciężką
Jassem 2009 [11]	Publikacja przeglądowa	5-10%
Doboszyńska 2008 [6]	3 305 dorosłych w wieku 18-87 lat (55,5% kobiet i 44,5% mężczyzn) z astmą	11,50%
Raport Astma ciężka [15]	Pacjenci z łódzkiej poradni specjalistycznej chorób płuc i alergologii	5,4%
Panek 2016 [27]	Pacjenci zgłaszający się do ośrodka specjalistycznej opieki alergologicznej (ośrodek trzeciorzędowy) 451 uczestników	35,74%

Dokładna liczba chorych na ciężką astmę w Polsce nie jest znana, gdyż nie prowadzono ogólnopolskiego rejestru pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby, a zidentyfikowane badania epidemiologiczne obejmowały niewielkie grupy chorych [15]. Istnieje duży rozrzut wyników podawanych w poszczególnych publikacjach. Przykładowo, w badaniu Panek 2016 [27] raportowano, znacznie odbiegającą od występujących w literaturze, wartość 35,74% pacjentów z ciężką astmą, jednak autorzy badania zastrzegają, że chorzy rekrutowani byli wyłącznie z ośrodka, w którym leczone są osoby w cięższym stanie klinicznym w porównaniu do populacji ogólnej (z astmą). Z kolei w algorytmie Kuna 2014 [13] wyznaczającym wielkość populacji docelowej kwalifikującej się do leczenia omalizumabem w programie lekowym przyjęto, że dla warunków polskich odpowiednie byłoby założenie relatywnie bardzo niskiej wartości odsetka pacjentów z ciężką astmą (2,4%).

Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenia odsetek pacjentów z ciężką astmą przyjęto w oparciu o wyniki badania Doboszyńska 2008 [6] przeprowadzonego na największej grupie osób z astmą (11,5%).

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki kalkulacji wielkości populacji chorych na ciężką astmę w Polsce.

Tabela 4. Oszacowanie liczby chorych na ciężką astmę w Polsce

Parametr	2018	2019	2020	2021	2022
Liczba dorosłych chorych na astmę w Polsce	1 519 795	1 517 452	1 514 959	1 512 279	1 509 382
Odsetek pacjentów z astmą ciężką [Tabela 3]	11,5%				
Liczba chorych na ciężką astmę w Polsce	174 282	174 013	173 728	173 420	173 088

Konsensus Buhl 2017 [3] wymienia cztery główne kryteria diagnostyczne ciężkiej astmy eozynofilowej:

1) Rozpoznanie ciężkiej astmy,
2) Dowody na ciężką chorobę eozynofilową (trwała eozynofilia utrzymująca się we krwi lub w plwocinie wykryta ≥ 2 razy),
3) Częste zaostrzenia (≥ 2 w roku),
4) Stosowanie (ciągłej lub przerywanej) terapii doustnymi GKS warunkiem koniecznym do uzyskania kontroli astmy.

Obecnie toczy się dyskusja na temat optymalnego wykorzystania i interpretacji biomarkerów (takich jak liczba eozynofilów we krwi) w ciężkiej astmie eozynofilowej w praktyce klinicznej. Jednym z głównych problemów jest właściwe zdefiniowanie poziomu eozynofilii, który może wskazywać na występowanie omawianego fenotypu choroby u różnych pacjentów, a także liczba wyników testów potrzebnych do jej potwierdzenia [3]. Charakterystyka produktu leczniczego Fasenra® [4] również nie podaje poziomu liczby eozynofilów we krwi, który definiowałby astmę eozynofilową.

Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenia, w dalszym oszacowaniu wielkości populacji docelowej zaprezentowano trzy warianty. W wyróżnionych scenariuszach odsetek dorosłych chorych na ciężką astmę eozynofilową oszacowano korzystając z wyników badania Tran 2015 [34], w którym raportowane wartości wyznaczono w zależności od zdefiniowanych poziomów liczby eozynofilów we krwi:

- ≥150 komórek/µl - 69% pacjentów,
- ≥300 komórek/µl - 41% pacjentów,
- ≥400 komórek/µl - 21% pacjentów.

Tabela 5. Oszacowanie liczby chorych na ciężką astmę eozynofilową w Polsce

Parametr	2018	2019	2020	2021	2022
Liczba chorych na ciężką astmę w Polsce	174 282	174 013	173 728	173 420	173 088
Odsetek pacjentów z ciężką astmą eozynofilową [34]	69,0% [poziom liczby eozynofilów we krwi ≥150 komórek/µl]				
Liczba dorosłych chorych na ciężką astmę eozynofilową w Polsce – wariant 1	120 255	120 069	119 872	119 660	119 431
Odsetek pacjentów z ciężką astmą eozynofilową [34]	41,0% [poziom liczby eozynofilów we krwi ≥300 komórek/µl]				
Liczba dorosłych chorych na ciężką astmę eozynofilową w Polsce – wariant 2	71 456	71 345	71 228	71 102	70 966
Odsetek pacjentów z ciężką astmą eozynofilową [34]	21,0% [poziom liczby eozynofilów we krwi ≥400 komórek/µl]				
Liczba dorosłych chorych na ciężką astmę eozynofilową w Polsce – wariant 3	36 599	36 543	36 483	36 418	36 348

Odsetek chorych z ciężką astmą niekontrolowaną i oporną na leczenie wyznaczono w oparciu o badania Bülow 2014 [37] i Hekking 2015 [9]. W publikacji Bülow 2014 [37] w grupie pacjentów z ciężką astmą, u 36,4% wystąpił brak kontroli choroby, zdefiniowany jako (co najmniej jeden z warunków spełniony w okresie obserwacji wynoszącym jeden rok):

- Wysokie zużycie SABA (*Short-acting beta-agonist*): ≥600 dawek,
- Wystąpienie jednego lub więcej zaostrzenia choroby wymagającego hospitalizacji lub pobytu na oddziale ratunkowym lub realizacji recepty na prednizolon (doustny).

W badaniu Hekking 2015 [9] w grupie chorych z astmą niekontrolowaną wyodrębniono populację oporną na leczenie na podstawie następujących kryteriów, które należało spełnić łącznie:

- Dobry poziom adherence (≥80% dla kortykosteroidów wziewnych, na podstawie analizy realizacji recept w okresie 12 miesięcy),
- Prawidłowa technika inhalacji.

W grupie 688 osób z astmą niekontrolowaną oba kryteria spełniło 20,5% chorych. W bieżącej analizie odsetek chorych z ciężką astmą niekontrolowaną i oporną na leczenie wyznaczono jako iloczyn wartości z publikacji Bülow 2014 [37] i Hekking 2015 [9], tj. 7,46% (36,4%*20,5%).

W tabeli poniżej zaprezentowano kolejne kroki wyznaczające wielkość populacji, w której produkt leczniczy Fasenra® może być stosowany.

Tabela 6. Kalkulacja populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym

Parametr	2018	2019	2020	2021	2022
	Wariant 1				
Liczba dorosłych chorych na ciężką astmę eozynofilową w Polsce	120 255	120 069	119 872	119 660	119 431
Odsetek pacjentów z astmą niekontrolowaną i oporną na leczenie [37, 9]			7,5%		
Liczba dorosłych chorych na niekontrolowaną i oporną na leczenie ciężką astmę eozynofilową w Polsce	**8 973**	**8 960**	**8 945**	**8 929**	**8 912**
	Wariant 2				
Liczba dorosłych chorych na ciężką astmę eozynofilową w Polsce	71 456	71 345	71 228	71 102	70 966
Odsetek pacjentów z astmą niekontrolowaną i oporną na leczenie [37, 9]			7,5%		
Liczba dorosłych chorych na niekontrolowaną i oporną na leczenie ciężką astmę eozynofilową w Polsce	**5 332**	**5 324**	**5 315**	**5 306**	**5 295**
	Wariant 3				
Liczba dorosłych chorych na ciężką astmę eozynofilową w Polsce	36 599	36 543	36 483	36 418	36 348
Odsetek pacjentów z astmą niekontrolowaną i oporną na leczenie [37, 9]			7,5%		
Liczba dorosłych chorych na niekontrolowaną i oporną na leczenie ciężką astmę eozynofilową w Polsce	**2 731**	**2 727**	**2 722**	**2 718**	**2 712**

Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia może być stosowana w 2018 roku wynosi 5 332 osoby (wariant minimalny 2 731, wariant maksymalny 8 937).

1.3.2. Liczebność populacji docelowej

Populacja docelowa wskazana we wniosku jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym. Różnice w liczebności obu grup mogą wynikać z warunków, jakie narzucają poszczególne kryteria włączenia do projektowanego programu lekowego. Poniżej zestawiono brzmienie wskazania rejestracyjnego z zapisami programu.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Fasenra® (benralizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową

Tabela 7. Porównanie elementów wskazania rejestracyjnego i refundacyjnego produktu Fasenra®

Wskazanie rejestracyjne	Kryterium włączenia do programu lekowego (wskazanie refundacyjne)
w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym **dorosłych pacjentów** z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową, pomimo stosowania dużych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającymi ß-mimetykami	1) pacjenci powyżej 18. roku życia (...).
w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną **ciężką astmą** eozynofilową, pomimo stosowania dużych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającymi ß-mimetykami	1) pacjenci (...) z ciężką, (...) astmą; 2) konieczność stosowania wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów (>1000 mcg dipropionianu beklometazonu na dobę lub innego wziewnego glikokortykosteroidu w dawce równoważnej określonej zgodnie z aktualnymi wytycznymi The Global Initiative for Asthma (GINA)) w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę (długo działający agonista receptora β-2 adrenergicznego, modyfikator leukotrienów, pochodna teofiliny, długo działający bloker receptora muskarynowego).
w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką **astmą eozynofilową**, pomimo stosowania dużych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającymi ß-mimetykami	1) pacjenci z (...) astmą eozynofilową identyfikowaną poprzez liczbę eozynofili we krwi na poziomie ≥350 komórek/µl na wizycie kwalifikacyjnej albo w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do udziału w programie.
w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z **nieodpowiednio kontrolowaną** ciężką astmą eozynofilową, **pomimo stosowania dużych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającymi ß-mimetykami**	1) pacjenci (...) z (...), oporną na leczenie astmą; 3) dwa lub więcej epizodów zaostrzeń w ostatnim roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększenia ich dawki na okres dłuższy niż trzy dni u osób, które stosują je przewlekle, wymagających lub nie hospitalizacji lub wizyty w oddziale ratunkowym; 4) natężona objętość wydechowa pierwszo-sekundowa FEV1 <80% wartości należnej przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w czasie wizyty kwalifikacyjnej; 5) objawy niekontrolowanej astmy (brak kontroli astmy w kwestionariuszu kontroli astmy ACQ >1,5 pkt) i pogorszenie jakości życia z powodu astmy (średnia punktów w teście kontroli jakości życia chorego na astmę AQLQ <5,0 punktów), mimo stosowanego leczenia.
Brak we wskazaniu rejestracyjnym	6) wykluczenie innych zespołów hypereozynofilii; 7) deklaracja pacjenta dot. niepalenia tytoniu; 8) wykluczenie zakażenia pasożytniczego na podstawie prawidłowego wyniku badania kału 9) wykluczenie innych istotnych klinicznie chorób płuc

Zgodnie z projektowanym programem lekowym astma eozynofilowa identyfikowana jest poprzez liczbę eozynofilów we krwi na poziomie ≥350 komórek/µl na wizycie kwalifikacyjnej albo w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do udziału w programie [30]. Uznano, że z trzech wariantów oszacowania populacji dla wskazania rejestracyjnego, wyznaczających wielkość grupy chorych na ciężką astmę eozynofilową, w celu oszacowania populacji docelowej najbardziej odpowiednie będzie przyjęcie wariantu 2., w którym punktem odcięcia jest poziom ≥300 komórek/µl (założenie o charakterze konserwatywnym, zwiększające wielkość populacji).

Dla tak wybranego wariantu wielkość populacji oszacowanej w poprzednim rozdziale jest zgodna z wielkością populacji, która odpowiada kryteriom włączenia numer 1, 2, 3, 4 oraz 5 projektowanego programu lekowego.

Pozostałe kryteria włączenia do programu lekowego (6–9) mogą przyczynić się do zmniejszenia wielkości populacji docelowej względem populacji rejestracyjnej, jednak spadek ten nie powinien istotnie wpływać na zmianę liczby pacjentów spełniających warunki leczenia w programie. Przykładowo, zgodnie z prezentacją Prof. Kariny Jahnz-Różyk (Jahnz-Różyk 2014 [10]) wyniki wieloośrodkowego badania ankietowego przeprowadzonego w Polsce wskazują, że 5,21% chorych z astmą ciężką paliło tytoń. Nie określono jednak, jak odsetek ten kształtowałby się w przypadku grupy z astmą niekontrolowaną i oporną na leczenie. W analizie zdecydowano się

nie wyznaczać dodatkowego spadku populacji rejestracyjnej związanego z koniecznością spełnienia kryteriów włączenia 6-9. Wpływ na wyniki opracowania znacznego spadku liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia przetestowano bowiem w wariancie minimalnym oszacowania populacji docelowej, który zakłada znacząco mniejszą liczbę chorych kwalifikujących się do leczenia benralizumabem w porównaniu z wariantem podstawowym (11,6% scenariusza bazowego dla roku 2018; w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki uzyskane dla założeń tego wariantu).

W tabeli poniżej zaprezentowano kolejne kroki wyznaczające wielkość populacji docelowej, zgodnej z wnioskiem.

Tabela 8. Kalkulacja populacji docelowej, zgodnej z wnioskiem

Parametr	2018	2019	2020	2021	2022
Liczba dorosłych chorych na astmę w Polsce	1 519 795	1 517 452	1 514 959	1 512 279	1 509 382
Odsetek pacjentów z astmą ciężką [6]			11,5%		
Liczba chorych na ciężką astmę w Polsce	174 282	174 013	173 728	173 420	173 088
Odsetek pacjentów z ciężką astmą eozynofilową [34]			41,0%		
Liczba dorosłych chorych na ciężką astmę eozynofilową w Polsce	71 456	71 345	71 228	71 102	70 966
Odsetek pacjentów z astmą niekontrolowaną i oporną na leczenie [37, 9]			7,5%		
Liczba dorosłych chorych na niekontrolowaną i oporną na leczenie ciężką astmę eozynofilową w Polsce	5 332	5 324	5 315	5 306	5 295

Mając na uwadze liczbę parametrów wykorzystanych w kalkulacji populacji, a także niepewność związaną z wykorzystaniem danych epidemiologicznych pochodzących z różnych źródeł, przeprowadzono wariant minimalny i maksymalny oszacowania.

Tabela 9. Kalkulacja populacji docelowej: założenia przyjęte w wariancie minimalnym i maksymalnym

Parametr	Wartość		Przyjęte założenia i źródła danych
	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	
Liczba dorosłych chorych na astmę w Polsce	4,0%	5,4%	Chorobowość astmy w Polsce w populacji dorosłych pacjentów przyjęto w oparciu o dwa duże ogólnokrajowe badania PMSEAD (lata 1999-2000; 5,4%) [17] oraz ECAP (lata 2006-2008; 4,0%) [12] Liczbę osób dorosłych w Polsce w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy przyjęto zgodnie z prognozą ludności Głównego Urzędu Statystycznego [7].
Liczba chorych na ciężką astmę w Polsce	2,4%	11,5% (bez zmian)	W wariancie minimalnym przyjęto wartość występującą w algorytmie Kuna 2014 [13] wyznaczającym wielkość populacji docelowej kwalifikującej się do leczenia omalizumabem w programie lekowym W wariancie maksymalnym wartość podstawową pozostawiono bez zmian, biorąc pod uwagę przyjęcie relatywnie wysokiego odsetka pacjentów z ciężką astmą.
Liczba dorosłych chorych na ciężką astmę eozynofilową w Polsce	-	-	Alternatywne wartości odsetka pacjentów z astmą eozynofilową w zależności od zdefiniowanych poziomów liczby eozynofilów we krwi rozpatrywano w kalkulacjach populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Fasenra® (benralizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową

Parametr	Wartość		Przyjęte założenia i źródła danych
	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	
Liczba dorosłych chorych na niekontrolowaną i oporną na leczenie ciężką astmę eozynofilową w Polsce	5,0%	11,3% (55,4%*20,5%)	W algorytmie Kuna 2014 [13] wyznaczającym wielkość populacji docelowej kwalifikującej się do leczenia omalizumabem w programie lekowym w warunkach polskich przyjęto, że u 5% chorych z astmą alergiczną ciężką występuje brak kontroli astmy pomimo optymalnego leczenia. Wartość maksymalną wyznaczono jako iloczyn odsetka pacjentów z astmą niekontrolowaną z publikacji Peters 2007 [28] oraz odsetka pacjentów opornych na leczenie z publikacji Hekking 2015 [9]. W publikacji Peters 2007 [28] ocenę kontroli astmy przeprowadzono z użyciem kwestionariusza ACT (ang. *Asthma Control Test*) wśród 1 812 pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią astmy. Chorobę określono jako niekontrolowaną (wynik testu poniżej 20 punktów na 25 możliwych do zdobycia) w przypadku 1003 pacjentów (55%).

W kolejnej tabeli zaprezentowano wyniki wariantu minimalnego i maksymalnego oszacowania populacji, ograniczone do roku bieżącego (2018; wartości dla lat kolejnych dostępne są w arkuszu kalkulacyjnym MS Excel dołączonym do analizy).

Tabela 10. Kalkulacja populacji docelowej: warianty alternatywne

Parametr	2018	
	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
Odsetek pacjentów dorosłych z astmą	4,0%	5,4%
Liczba dorosłych chorych na astmę w Polsce	1 259 614	1 700 479
Odsetek pacjentów z astmą ciężką	2,4%	11,5%
Liczba chorych na ciężką astmę w Polsce	33 506	145 391
Liczba dorosłych chorych na ciężką astmę eozynofilową w Polsce	13 737	59 610
Odsetek pacjentów z astmą niekontrolowaną i oporną na leczenie	5,0%	11,3%
Liczba dorosłych chorych na niekontrolowaną i oporną na leczenie ciężką astmę eozynofilową w Polsce	620	9 072

Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia może być stosowana w 2018 roku wynosi 5 332 osoby (wariant minimalny 620, wariant maksymalny 9 072).

1.3.3. Liczebność populacji obecnie stosującej produkt leczniczy Fasenra®

Aktualnie produkt Fasenra® nie jest finansowany z środków płatnika publicznego w Polsce, a liczba pacjentów stosujących obecnie produkt Fasenra® jest równa 0.

Tabela 11. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Parametr	Wartość
Liczebność pacjentów, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0

1.4.Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana

Liczebność populacji docelowej wyznacza maksymalną liczbę pacjentów, która może zostać objęta leczeniem w ramach programu lekowego. Należy zaznaczyć, że terapia nie zostanie zapewniona wszystkim chorym w momencie rozpoczęcia programu. W kolejnym podrozdziale wyznaczono wielkość odsetka pacjentów z populacji docelowej, którzy otrzymają leczenie w kolejnych latach.

Ponieważ wskazanie refundacyjne dla benralizumabu jest identyczne jak dla refundowanego od 11.2017 r. mepolizumabu [25], przyjęto, że program lekowy dla ciężkiej astmy eozynofilowej został rozpoczęty w listopadzie 2017 i przez pierwszy rok jego działania pacjenci otrzymają wyłącznie leczenie mepolizumabem. Biorąc pod uwagę czas ukończenia bieżącej analizy oraz czas trwania procesu refundacyjnego założono, że benralizumab otrzyma refundację w drugim roku funkcjonowania programu (jest to równocześnie pierwszy rok refundacji w bieżącej analizie; umownie przyjęto, że będzie to początek 2019 roku). W scenariuszu istniejącym (bez finansowania produktu Fasenra® ze środków płatnika publicznego) wzrost liczby leczonych w kolejnych latach analizy obejmuje wyłącznie chorych otrzymujących mepolizumab.

W celu identyfikacji liczby pacjentów, którzy otrzymają terapię benralizumabem w programie lekowym dla ciężkiej astmy eozynofilowej wyznaczono również udziały w rynku produktu Fasenra®. Dane wejściowe obejmują odsetki pacjentów włączonych do programu w kolejnych latach, którzy zostaną objęci terapią benralizumabem bądź mepolizumabem.

1.4.1. Pacjenci włączeni do programu lekowego

W celu oszacowania tempa włączania pacjentów do programu lekowego dla ciężkiej astmy eozynofilowej posłużono się danymi z wprowadzonego od listopada 2012 roku programu lekowego dla innego leku biologicznego stosowanego u pacjentów z astmą ciężką – omalizumabu. W obu przypadkach populację docelową stanowią chorzy z ciężką postacią astmy, u których nie ma już możliwości zwiększenia intensywności standardowego leczenia, a kontrola choroby wciąż nie została uzyskana. Informację o liczbie chorych objętych programem lekowym „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem" zaczerpnięto z protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Ciężkiej Astmie Alergicznej [31], w których raportowana jest liczba chorych uczestniczących w programie lekowym, z podziałem na pacjentów ze statusem „w toku" (którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku) oraz ze statusem „zakwalifikowany" (włączeni do programu, oczekujący na leczenie). W protokołach podano także liczbę pacjentów, którzy zakończyli leczenie oraz liczbę wniosków odrzuconych od początku trwania programu. Szczegółowe dane przedstawia Tabela 12.

Tabela 12. Liczba pacjentów objętych programem lekowym leczenia astmy ciężkiej omalizumabem w oparciu o protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Ciężkiej Astmie Alergicznej

Data	Kolejne miesiące od rozpoczęcia programu	Liczba uczestniczących w programie lekowym	Status "w toku"	Status "zakwalifiko-wany"	Status "zakończony"	Liczba odrzuconych wniosków (od początku trwania programu)
listopad 2012	1	0	-	-	-	-
grudzień 2012	2	0	-	-	-	-
styczeń 2013	3	0	-	-	-	-
luty 2013	4	0	-	-	-	-
marzec 2013	5	2	0	2	0	0
kwiecień 2013	6	28	2	26	-	1

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Fasenra® (benralizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową

Data	Kolejne miesiące od rozpoczęcia programu	Liczba uczestniczących w programie lekowym	Status "w toku"	Status "zakwalifiko-wany"	Status "zakończony"	Liczba odrzuconych wniosków (od początku trwania programu)
maj 2013	7	104	28	76	-	21
czerwiec 2013	8	119	58	61	-	34
lipiec 2013	9	166	111	55	-	40
sierpień 2013	10	192	141	51	-	42
wrzesień 2013	11	206	178	28	-	44
październik 2013	12	213	189	24	-	48
listopad 2013	13	227	203	24	4	50
grudzień 2013	14	254	217	37	4	57
luty 2014	16	279	244	35	4	64
marzec 2014	17	286	250	36	7	68
kwiecień 2014	18	297	269	28	9	70
maj 2014	19	305	284	21	11	71
czerwiec 2014	20	311	293	18	17	74
lipiec 2014	21	317	296	21	18	76
sierpień 2014	22	321	308	13	21	-
wrzesień 2014	23	320	313	7	24	80
październik 2014	24	321	315	6	26	80
listopad 2014	25	339	323	16	30	84
grudzień 2014	26	345	328	17	32	87
styczeń 2015	27	349	334	15	33	87
luty 2015	28	354	338	16	35	88
marzec 2015	29	364	346	18	35	88
kwiecień 2015	30	370	355	15	35	88
maj 2015	31	372	358	14	40	88
czerwiec 2015	32	381	363	18	42	91
lipiec 2015	33	380	368	18	42	91
sierpień 2015	34	393	374	19	52	95
wrzesień 2015	35	399	377	22	52	96
październik 2015	36	402	385	17	53	96
listopad 2015	37	423	390	33	54	98
grudzień 2015	38	423	389	34	56	98
styczeń 2016	39	434	410	24	60	100
luty 2016	40	447	427	20	60	101
marzec 2016	41	456	436	20	61	101
maj 2016	43	465	445	20	63	101

Data	Kolejne miesiące od rozpoczęcia programu	Liczba uczestniczących w programie lekowym	Status "w toku"	Status "zakwalifiko-wany"	Status "zakończony"	Liczba odrzuconych wniosków (od początku trwania programu)
lipiec 2016	45	480	463	17	66	101
sierpień 2016	46	462	443	19	69	101
wrzesień 2016	47	451	433	18	75	101
październik 2016	48	494	-	-	80	103
grudzień 2016*	50	584	-	-	-	103
marzec 2017*	53	625	-	-	-	104
kwiecień 2017*	54	639	-	-	-	107
maj 2017*	55	640	-	-	-	107
sierpień 2017*	58	666	-	-	-	107

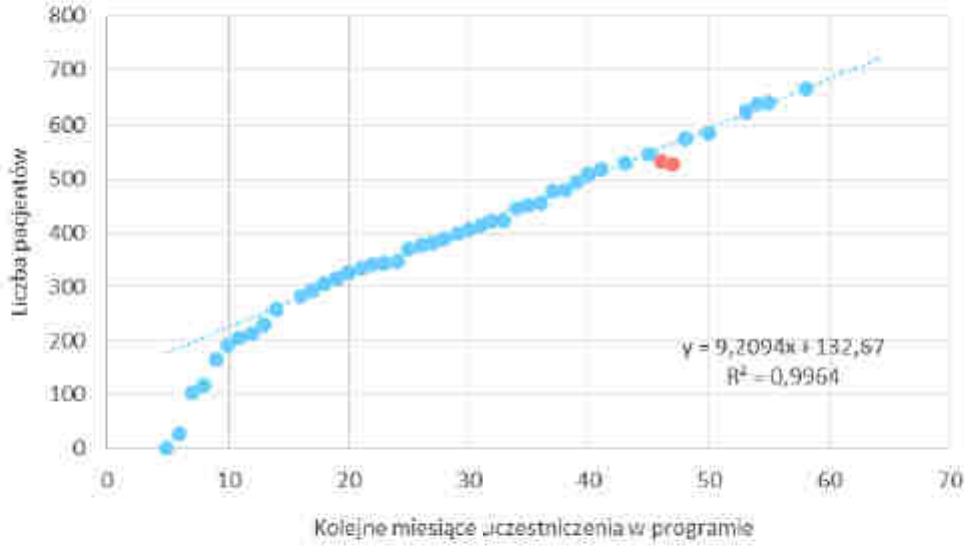
*Od grudnia 2016 r. do sierpnia 2017 r. w protokołach zamieszczano jedynie informację o ogólnej liczbie pacjentów w PL oraz o liczbie odrzuconych wniosków; przyjęto, że podana liczba pacjentów stanowi sumę liczby osób obecnie uczestniczących w programie oraz osób, które zakończyły leczenie.

W niniejszej analizie za liczbę pacjentów objętych programem lekowym „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem" przyjęto sumę liczebności pacjentów uczestniczących w programie („w toku" i „zakwalifikowany") oraz pacjentów ze statusem „zakończony" (pozwoliło to uwzględnić skumulowaną liczbę chorych kiedykolwiek objętych terapią).

Od grudnia 2016 r. zmianie uległ sposób raportowania liczby pacjentów. W protokołach z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Ciężkiej Astmie Alergicznej w okresie od grudnia 2016 r. do sierpnia 2017 r. przedstawiono jedynie ogólną liczbę chorych zakwalifikowanych do programu lekowego, nie uwzględniając podziału związanego z poszczególnymi statusami (tj. „w toku", „zakwalifikowany", „zakończony"). W bieżącej analizie przyjęto, że wartości te odpowiadają sumie kategorii „w toku" oraz „zakończony" (przy założeniu, że odpowiadają one wyłącznie kategorii „w toku" otrzymuje się znaczny, skokowy wzrost liczby aktywnie leczonych osób w okresie pomiędzy październikiem a grudniem 2016 roku).

Liczbę pacjentów w kolejnych miesiącach trwania programu, począwszy od marca 2013 r., kiedy do programu włączono pierwszych pacjentów, ilustruje poniższy wykres. Kolorem pomarańczowym zaznaczono obserwacje odstające.

Rysunek 1. Liczba pacjentów objętych programem lekowym leczenia astmy ciężkiej omalizumabem (zawiera chorych leczonych, po zakończeniu leczenia oraz w trakcie zawieszenia leczenia)



W celu wyznaczenia liczby pacjentów objętych leczeniem omalizumabem w ramach programu lekowego przeprowadzono analizę dostępnych danych oraz wizualną ocenę wykresu (Rysunek 1). Prognozy postanowiono oprzeć na wartościach od listopada 2013 r., tzn. od początku drugiego roku od umieszczenia programu lekowego na Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, ze względu na fakt, iż wcześniejsze obserwacje cechuje nieregularny wzrost liczby pacjentów objętych rozważanym programem. W kolejnych latach wzrost ten stabilizuje się, więc wykorzystanie wskazanych danych pozwala na bardziej wiarygodne wyznaczenie prognozowanych wartości. W obliczeniach posłużono się modelem regresji liniowej. Wartości z sierpnia i września 2016 r. (odpowiednio 531 i 526 pacjentów), które odbiegają od trendu wzrostowego, jaki wykazują pozostałe obserwacje (patrz Rysunek 1) uznano za obserwacje odstające i nie uwzględniono ich w modelu (niespójność danych: dla obu protokołów spadek liczby osób ze statusami „w toku" i „zakwalifikowany" oraz jednoczesny niewielki wzrost w kategorii „zakończony", nierekompensujący spadku całkowitej liczby pacjentów).

Do obliczeń przyjęto oszacowany współczynnik kierunkowy (nachylenia) opisanego powyżej równania regresji liniowej (9,2094), zakładając jednocześnie wartość wyrazu wolnego równą 0 (w celu uwzględniania faktu, że przed rozpoczęciem programu żaden pacjent nie jest objęty leczeniem). Obliczenia przeprowadzone w oparciu o model regresji liniowej przyjmują stałe tempo wchodzenia nowych pacjentów do programu lekowego zgodne z obserwowanym w programie dla omalizumabu od drugiego roku jego funkcjonowania.

Odsetek pacjentów leczonych w kolejnych latach programu lekowego w stosunku do wielkości populacji docelowej kwalifikującej się do takiego leczenia, obliczono jako stosunek średniej liczby pacjentów w programie lekowym dla omalizumabu w danym roku (z uwzględnieniem przesunięcia krzywej, tak aby dla punktu zero osiągnęła wartość 0) i liczebności populacji chorych z ciężką astmą alergiczną wyznaczoną na podstawie danych epidemiologicznych z publikacji Kuna 2014 [13] (1 124 osoby). Jak podsumowano w IV Klinicznym Forum Ekspertów oszacowanie liczebności grupy chorych, którzy spełniają kryteria włączenia do programu, przedstawione przez grupę ekspertów tworzących program, biorąc pod uwagę realną liczbę osób leczonych, wskazuje na poprawność prognozy [13].

Uwzględnienie w kalkulacjach średniej liczby pacjentów w programie lekowym w danym roku pozwoliło wyznaczyć faktyczną liczbę pacjentów (przyjęcie wielkości dla ostatniego miesiąca z danego roku skutkowałoby zawyżeniem oszacowań, biorąc pod uwagę stopniowe wchodzenie chorych do programu, „miesiąc po miesiącu"), pełniąc rolę korekty połowy cyklu (dla okresu 12 miesięcy).

Zgodnie z obliczeniami, w I roku refundacji, w programie lekowym leczonych będzie 5% pacjentów z populacji docelowej, w II roku refundacji 15%, w III roku 25%, w IV roku 34%, natomiast w V roku refundacji - 44%.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Fasenra® (benralizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową

Tabela 13. Dane wykorzystane w oszacowaniu odsetka pacjentów z populacji docelowej w programie lekowym

Parametr	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Średnia liczba pacjentów z populacji docelowej objętych programem lekowym* (na podstawie tempa wchodzenia do programu leczenia ciężkiej astmy alergicznej od drugiego roku)	55	166	276	387	497
Liczba chorych z ciężką astmą alergiczną - dane epidemiologiczne [13]			1 124		
Odsetek pacjentów leczonych w programie lekowym	**4,9%**	**14,7%**	**24,6%**	**34,4%**	**44,2%**

* zawiera chorych leczonych, po zakończeniu leczenia oraz w trakcie zawieszenia leczenia

W analizie przyjęto, że tempo włączania pacjentów z populacji docelowej do programu lekowego dla ciężkiej astmy eozynofilowej będzie analogiczne jak dla omalizumabu stosowanego w leczeniu ciężkiej astmy alergicznej. Jak zaznaczono wcześniej, wskazanie refundacyjne dla benralizumabu jest identyczne jak dla refundowanego od 11.2017 r. mepolizumabu [25] (początek sprzedaży 12.2017). Program lekowy dla ciężkiej astmy eozynofilowej został rozpoczęty w listopadzie 2017 i przez pierwszy rok jego działania pacjenci otrzymają wyłącznie leczenie mepolizumabem. Biorąc pod uwagę czas ukończenia bieżącej analizy oraz czas trwania procesu refundacyjnego przyjęto, że benralizumab otrzyma refundację w drugim roku funkcjonowania programu (początek 2019 roku; jest to równocześnie pierwszy rok refundacji w bieżącej analizie).

Odsetki pacjentów z populacji docelowej objętych leczeniem w programie lekowym w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy zaprezentowano w tabeli poniżej. Przedstawione wartości obejmują pacjentów leczonych aktywnie, w trakcie zawieszenia oraz po zakończeniu leczenia.

Tabela 14. Odsetek pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego dla ciężkiej astmy eozynofilowej objętych leczeniem w tym programie

Rok bieżący (2018)	Horyzont czasowy analizy wpływu na budżet (2019-2022)			
	I rok	II rok	III rok	IV rok
5%	15%	25%	34%	44%

1.4.2. Udziały w rynku: grupa pacjentów rozpoczynających leczenie

1.4.2.1. Scenariusz istniejący

W scenariuszu istniejącym, ze względu na brak refundacji z środków płatnika publicznego produktu Fasenra®, w ramach programu lekowego 100% chorych rozpoczynających leczenie otrzyma terapię mepolizumabem, we wszystkich latach horyzontu czasowego analizy.

Tabela 15. Udziały w rynku w grupie pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku: scenariusz istniejący

Rok	benralizumab	mepolizumab
1 rok	0%	100%
2 rok	0%	100%
3 rok	0%	100%
4 rok	0%	100%

1.4.2.2. Scenariusz nowy

Biorąc pod uwagę porównywalną skuteczność benralizumabu i mepolizumabu (co zostało wykazane w analizie klinicznej [19] – między innymi brak różnic istotnych statystycznie dla punktów końcowych: zaostrzenia astmy,

zaostrzenia astmy wymagające wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji, zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1) – przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela oraz po podaniu leku rozszerzającego oskrzela, czas do pierwszego zaostrzenia astmy, zmniejszenie dawki doustnych GKS ≥50%, zmniejszenie dawki doustnych GKS o 100%, zastosowanie doustnych GKS w dawce ≤5 mg/dobę) w analizie przyjęto, że w pierwszym roku refundacji produktu Fasenra® udziały w rynku w grupie pacjentów rozpoczynających leczenie w programie lekowym [redacted]

W kolejnych latach założono stopniowy wzrost odsetka chorych rozpoczynających terapię benralizumabem, co jest związane z odmiennym dawkowaniem obu rozpatrywanych substancji. W schemacie z udziałem produktu leczniczego Fasenra® pacjent przyjmuje lek dwa razy rzadziej niż podczas leczenia produktem Nucala (co 8 tygodni dla ramienia benralizumabu *vs* co 4 tygodnie dla ramienia mepolizumabu, z wyjątkiem trzech pierwszych podań co 4 tygodnie). Należy spodziewać się zatem, że pacjenci, po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie i kontroli objawów astmy, preferować będą schemat wymagający rzadszych wizyt w ośrodku prowadzącym terapię.

W wariancie podstawowym analizy przyjęto wzrost udziałów w rynku benralizumabu o [redacted] rocznie w populacji rozpoczynającej leczenie w programie lekowym. W ramach analizy wrażliwości testowano wariant z brakiem wzrostu udziałów produktu Fasenra® ([redacted]) oraz scenariusz zakładający szybki przyrost odsetka rozpoczynających terapię benralizumabem – [redacted] rocznie.

Tabela 16. Udziały w rynku w grupie pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku: scenariusz nowy

Rok	Analiza podstawowa		Wariant minimalny		Wariant maksymalny	
	benralizumab	mepolizumab	benralizumab	mepolizumab	benralizumab	mepolizumab
1 rok	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2 rok	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3 rok	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4 rok	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

1.5. Przepływ pacjentów w programie lekowym

W arkuszu kalkulacyjnym MS Excel dołączonym do bieżącej analizy wyznaczony został przepływ pacjentów włączonych do programu lekowego, uwzględniający:

- Osoby otrzymujące leczenie aktywne (benralizumabem bądź mepolizumabem),
- Osoby, które zakończyły leczenie w programie,
- Osoby, u których po dwóch latach od rozpoczęcia terapii leczenie uległo zawieszeniu.

Prosty model decyzyjny śledzi pacjentów w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy, analizując osobno kohorty włączone do programu w pierwszym, drugim, trzecim oraz czwartym roku. W pierwszych dwóch latach występuje stałe ryzyko dyskontynuacji leczenia. Chorzy, którzy zakończą terapię w programie lekowym, w kolejnych latach nie są uwzględniani w kalkulacji kosztów całkowitych. Przyjęto, że dyskontynuacja leczenia występuje średnio w połowie roku, dlatego dla grupy pacjentów, którzy w danym roku zakończyli terapię przyporządkowana została połowa kosztów leczenia.

Po upływie dwóch lat terapii, zgodnie z zapisami projektowanego programu lekowego [30] (oraz obecnego programu dla mepolizumabu [29]), następuje zawieszenie terapii, które trwa co najmniej 6 miesięcy. Następnie pacjenci, u których zaobserwowano pogorszenie kontroli astmy mogą ponownie rozpocząć leczenie. Dla grupy tej założono takie same ryzyko dyskontynuacji leczenia w programie jak w pierwszym i drugim roku otrzymywania

benralizumabu bądź mepolizumabu. Zawieszenie terapii (ze względu na ramy czasowe opracowania) dotyczy wyłącznie chorych, którzy rozpoczęli leczenie w pierwszym bądź drugim roku horyzontu czasowego analizy.

1.5.1. Zakończenie leczenia w programie lekowym

W analizie uwzględniono dyskontynuację leczenia w programie lekowym, wykorzystując informacje pozyskane z protokołów posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego Ciężkiej Astmy Alergicznej, publikowane na stronach Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), i raportujące liczby pacjentów leczonych w programie lekowym „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem". Odsetek dyskontynuacji oszacowano w oparciu o dane dla pierwszych dwóch lat leczenia omalizumabem w programie (dane dla okresu marzec 2013 – luty 2015). Wykorzystano liczbę pacjentów, którzy do lutego 2015 r. zakończyli leczenie w programie lekowym (35 pacjentów) i podzielono przez sumę pacjentów ze statusem „w toku" (338) oraz „zakończony" (35) [31]. Dane te najlepiej odzwierciedlają polską praktykę kliniczną (omalizumab, podobnie jak benralizumab i mepolizumab, stosowany jest w leczeniu ciężkiej astmy).

Okres dwóch lat przyjęto biorąc pod uwagę zapisy projektowanego programu lekowego, zgodnie z którymi po upływie 24 miesięcy leczenia powinno ono w każdym przypadku ulec zawieszeniu.

W analizie przyjęto jednakowy odsetek rezygnacji z leczenia dla benralizumabu i mepolizumabu.

Tabela 17. Zakończenie leczenia na podstawie danych dla programu lekowego dla omalizumabu

Parametr	Wartość [%]	Źródło
Dyskontynuacja leczenia w okresie 24 miesięcy	9,38% [=35/373]	[31], kalkulacje

Przedstawiona w powyższej tabeli wartość przeliczona została na odsetek dyskontynuacji odpowiadający okresowi 12 miesięcy (1 rok) przy wykorzystaniu standardowej formuły:

$$dyskontynuacja_{rok} = 1 - (1 - dyskontynuacja_{2\ lata})^{\frac{1}{2}}$$

Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia w pierwszym i drugim roku od jego rozpoczęcia wynosi 4,8%.

1.5.2. Zawieszenie leczenia w programie lekowym

Zgodnie z zapisami projektowanego programu lekowego [30] „po upływie 24 miesięcy leczenia benralizumabem zostaje ono zawieszone na okres minimum 6 miesięcy. W czasie zawieszenia leczenia pacjent jest obserwowany w zakresie kontroli astmy (wizyty co 4-6 tygodni). W przypadku istotnego pogorszenia kontroli choroby można ponownie rozpocząć podawanie leku. U chorych, u których w okresie zawieszenia nie dojdzie do pogorszenia kontroli astmy leczenie benralizumabem ulega zakończeniu po 12 miesiącach od momentu zawieszenia. Chory może być ponownie zakwalifikowany do terapii benralizumabem o ile spełni kryteria włączenia i nie spełni żadnego z kryteriów wyłączenia." Podobne brzmienie mają zapisy obecnego programu dla mepolizumabu [29].

W analizie przyjęto, że po upływie 24 miesięcy leczenia następuje zawieszenie terapii. Pacjentom w tym okresie nie są przyporządkowywane koszty substancji czynnych, ich podania, leczenia działań niepożądanych, a także ryczałtu za diagnostykę w programie lekowym. Ponieważ w ramach analizy klinicznej nie zidentyfikowano doniesień naukowych, na podstawie których możliwe byłoby oszacowanie odsetka chorych wcześniej leczonych benralizumabem (bądź mepolizumabem), którzy ze względu na istotne pogorszenie kontroli astmy zostaną ponownie włączeni do programu, w bieżącej analizie wykorzystano dane dla omalizumabu (dostępnego w programie lekowym dla chorych z ciężką astmą alergiczną IgE zależną [26]).

W publikacji Kupryś-Lipińska 2016 [16] zaprezentowano dane o wystąpieniu pogorszenia kontroli i wystąpieniu ciężkich zaostrzeń astmy w grupie pacjentów, którzy zaprzestali leczenia omalizumabem w Polsce po 36 (lub

więcej) miesiącach leczenia: łącznie było to 79% pacjentów (11/14). W publikacji Molimard 2014 [20] utrata kontroli po zaprzestaniu terapii miała miejsce u 56% chorych (34/61), przy czym czas bez otrzymywania leczenia aktywnego był zróżnicowany (średnia 22,7 miesięcy, zakres 2,5 – 59,5).

W bieżącej analizie wartość odsetka pacjentów ponownie rozpoczynających terapię produktami Fasenra® bądź Nucala w programie lekowym oszacowano w oparciu o wyniki metaanalizy proporcji dla badań Kupryś-Lipińska 2016 [16] oraz Molimard 2014 [20] (w scenariuszu podstawowym przyjęto wartość średnią, w wariantach skrajnych testowano wartości wyznaczone przez dolny i górny koniec 95% przedziału ufności).

Tabela 18. Odsetek pacjentów ponownie rozpoczynających leczenie po zawieszeniu terapii w programie lekowym

Scenariusz	Wartość	Źródło
Wariant podstawowy	60,3%	metaanaliza proporcji z badań Kupryś-Lipińska 2016 [16] i Molimard 2014 [20] [model efektów stałych]
Wariant minimalny	48,7%	dolny koniec 95% przedziału ufności
Wariant maksymalny	71,5%	górny koniec 95% przedziału ufności

Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego [30] (a także obecnego programu dla mepolizumabu [29]) powrót do leczenia może mieć miejsce pomiędzy 6 a 12 miesiącem od momentu rozpoczęcia zawieszenia. W analizie przyjęto średni czas zawieszenia terapii (9 miesięcy) wyznaczony jako środek powyższego przedziału.

Zapisy programu nakładają obowiązek przeprowadzania wizyt kontrolnych w okresie zawieszenia, w analizie przyjęto, że będzie ich dziewięć (częstotliwość w okresie 9 miesięcy wynosi raz na 4,33 tygodnie) i zostaną rozliczone w ramach świadczenia *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu*.

1.6. Koszty

W celu obliczenia kosztów porównywanych w analizie terapii, przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ).

W analizie uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszty leków stosowanych w ramach programów lekowych (benralizumab, mepolizumab);
- koszty podania leków;
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia;
- koszty leczenia działań niepożądanych.

Zasoby szacowano metodą kosztów ogólnych. Analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu kosztów zaczerpniętych z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. [26] oraz Zarządzeń Prezesa NFZ [39,40,38].

1.6.1. Koszty produktu leczniczego Fasenra®

Podmiot odpowiedzialny za produkt leczniczy Fasenra® 30 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce wnioskuje o objęcie refundacją produktu Fasenra® w ramach programu lekowego z ceną zbytu netto na poziomie 9 100,00 PLN za opakowanie jednostkowe zawierające jedną ampułko-strzykawkę, 30 mg/1 ml [4]. Ponadto wnioskowane jest utworzenie odrębnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Fasenra®.

Poniższa tabela przedstawia wyliczenia dotyczące składowych kosztu produktu leczniczego Fasenra®. Szczegóły obliczeń zamieszczono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do bieżącej analizy.

Tabela 19. Wyznaczenie kosztów jednostkowych produktu leczniczego Fasenra®

Element informacji o produkcie leczniczym/składowa wyznaczenia kosztu	Opis składowej
Nazwa, postać i dawka produktu leczniczego	Fasenra® 30 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Zawartość opakowania jednostkowego	1 ampułko-strzykawka, 30 mg/1 ml
Zawartość substancji czynnej	jedna ampułko-strzykawka zawiera 30 mg benralizumabu w 1 ml
Liczba mg/opakowanie jednostkowe	30 mg
Cena zbytu netto	[redacted]
Urzędowa cena zbytu (cena zbytu netto powiększona o podatek od towarów i usług 8%)	[redacted]
Cena hurtowa brutto (urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową 5%)	[redacted]
Założenia dotyczące grupy limitowej	nowa grupa limitowa
Wysokość limitu finansowania	[redacted]
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy	bezpłatny
Wnioskowany instrument podziału ryzyka	tak (szczegóły w rozdziale 1.7)
Kwota refundacji NFZ	[redacted]
Koszt jednostkowy (za mg)	[redacted]

[1] zgodnie z zapisami art. 7 ust. 1 Ustawy o refundacji [36];
[2] zgodnie z zapisami art. 15 ust. 9 Ustawy o refundacji [36],
[3] zgodnie z zapisami art. 14 ust. 1 Ustawy o refundacji [36].

Dawkowanie oraz schemat dawkowania benralizumabu określono zgodnie z zapisami Charakterystyki produktu leczniczego [4] i wnioskowanego programu lekowego [30]. Zalecana dawka benralizumabu wynosi 30 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie w przypadku pierwszych trzech dawek, a następnie co 8 tygodni.

1.6.2. Koszty mepolizumabu

Koszty mepolizumabu (produkt leczniczy Nucala 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) dostępnego w ramach programu lekowego leczenia ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (grupa limitowa 1167.0, Mepolizumab) zostały zaczerpnięte z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [26].

Tabela 20. Koszty jednostkowe produktu leczniczego Nucala® (mepolizumab)

Produkt leczniczy	Liczba jednostek (mg) w opak.	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Koszt NFZ/mg [PLN]
Nucala, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	100	4710,24	4 945,75	4 945,75	bezpłatny	49,46

Zgodnie z treścią Charakterystyki produktu leczniczego [5] i zapisami programu lekowego [29] mepolizumab podawany jest w dawce 100 mg podskórnie co 4 tygodnie.

1.6.3. Koszty jednostkowe podania leków w ramach programów lekowych w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej

Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków w programach lekowych przyjęto w oparciu o taryfikatory Narodowego Funduszu Zdrowia zawarte w Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe) [39]. W analizie przyjęto, że mepolizumab, a także benralizumab, mogą być podawane w ramach hospitalizacji związanej z wykonaniem programu, hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu lub przyjęcia w trybie ambulatoryjnym.

Tabela 21. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków w programach lekowych

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa [pkt]	Koszt [PLN][1]	Źródło
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	486,72	[39]
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	486,72	[39]
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	108,16	[39]

[1] przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

Średni koszt podania leków w programie lekowym oszacowano z wykorzystaniem informacji zawartych w Sprawozdaniu z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. przedstawiającym liczbę świadczeń (hospitalizacji i przyjęć w trybie ambulatoryjnym) rozliczonych w ramach programu lekowego B.44 Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (dane dla całego 2017 roku) [35].

Tabela 22. Liczba świadczeń wykonanych w ramach podania leków w programie lekowym

Nazwa programu lekowego	Nazwa świadczenia	Liczba rozliczonych jednostek	Źródło
Program lekowy – Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	214	[35]
	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	5 506	[35]
	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	31	[35]

W tabeli poniżej przedstawiono średni ważony koszt podania leków w programach lekowych obliczony na podstawie danych dotyczących liczby wykonanych świadczeń [35] oraz ich kosztów jednostkowych [39].

Tabela 23. Koszt podania leków w programie lekowym

Parametr	Koszt [PLN]
Średni koszt podania leków w programie lekowym	484,68

1.6.4. Koszty diagnostyki i monitorowania

Zakres badań przy kwalifikacji oraz w ramach monitorowania w projektowanym programie lekowym [30] jest zbliżony do zapisów aktualnego programu lekowego dla mepolizumabu [29]. W związku z powyższym przyjęto, że roczny ryczałt za diagnostykę w programie lekowym dla benralizumabu będzie równy rocznemu ryczałtowi za diagnostykę w programie lekowym dla mepolizumabu, z korektą uwzględniającą zapisy specyficzne dla każdego z programów, jeśli mają one istotny wpływ na zmianę kosztu całkowitego diagnostyki i monitorowania.

Poniższa tabela przedstawia zestawienie różnic pomiędzy aktualnym a projektowanym programem lekowym w zakresie:

- kryteriów włączenia i wyłączenia,
- badań przy kwalifikacji do programu
- monitorowania leczenia.

Tabela 24. Zestawienie różnic pomiędzy aktualnym programem lekowym dla mepolizumabu a projektem programu lekowego dla benralizumabu

Zapisy występujące w programie lekowym B.44 dla mepolizumabu	Zapisy występujące w projekcie programu lekowego dla benralizumabu
Kryteria włączenia do programu	
konieczność stosowania wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów (>1000 mcg dipropionianu beklometazonu na dobę lub innego wziewnego glikokortykosteroidu w dawce równoważnej) w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę	konieczność stosowania wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów (>1000 mcg dipropionianu beklometazonu na dobę lub innego wziewnego glikokortykosteroidu w dawce równoważnej określonej zgodnie z aktualnymi wytycznymi The Global Initiative for Asthma (GINA)) w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę
Badania przy kwalifikacji	
pomiar wydychanego tlenku azotu (FENO)	- [brak]
Badania monitorujące	
monitorowanie leczenia: po **24., 52., 104.** oraz każdym kolejnym **52. tygodniu leczenia** [...]	monitorowanie leczenia: po **24., 56., 112.** oraz każdym kolejnym **56. tygodniu leczenia** [...]
Kryteria włączenia do programu: zapisy uzupełniające	
- [brak]	[redacted]

Przesunięcie czasu wizyt oceniających skuteczność terapii (po 56. oraz 112. tygodniu vs po 52. oraz 104. tygodniu) wiąże się z odmienną częstotliwością podań benralizumabu oraz mepolizumabu i nie wpływa na zmianę liczby tych wizyt (a więc na wzrost/spadek kosztów). Projektowany program lekowy dla benralizumabu nie nakłada wymogu wykonywania przy kwalifikacji badania pomiaru wydychanego tlenku azotu (FENO), jednak świadczenie to nie zostało uwzględnione w Obwieszczeniach Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej [24] (nie występuje również w Charakterystyce grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych) oraz leczenia szpitalnego [23], przyjęto zatem, że jego przeprowadzenie nie ma wpływu na wydatki płatnika publicznego (NFZ).

Założono, że pozostałe różnice w zapisach nie wpłyną na wartość ryczałtu za diagnostykę w programie lekowym.

Koszty badań diagnostycznych w programach lekowych przyjęto w oparciu o taryfikatory Narodowego Funduszu Zdrowia zawarte w Katalogu ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych [40].

Tabela 25. Oszacowanie rocznego kosztu badań diagnostycznych w ramach programów lekowych

Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny [punkty]	Koszt roczny [PLN][1]	Źródło
Diagnostyka w programie leczenia ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej oraz ciężkiej astmy eozynofilowej	984,80	984,80	[40]

[1] przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Fasenra® (benralizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową

Zapisy programu lekowego nakładają obowiązek przeprowadzania wizyt kontrolnych w okresie zawieszenia, w analizie przyjęto, że będzie ich dziewięć (częstotliwość w okresie 9 miesięcy wynosi raz na 4,33 tygodnie) i zostaną rozliczone w ramach świadczenia *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu*.

Tabela 26. Koszty jednostkowe porad kontrolnych rozliczanych w okresie zawieszenia terapii w programie lekowym

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa [pkt]	Koszt [PLN][1]	Źródło
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	108,16	[39]

[1] przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

1.6.5. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej za pomocą różnych terapii wiąże się z występowaniem działań niepożądanych (AEs, ang. *adverse events*) zastosowanych leków. W niniejszym podrozdziale oszacowane zostały koszty leczenia zdarzeń poważnych z klinicznego i kosztowego punktu widzenia.

W analizie założono, że w przypadku wystąpienia ciężkich działań niepożądanych ich leczenie odbywa się w warunkach szpitalnych i jest rozliczane w ramach grup JGP D10E: Dychawica oskrzelowa >65 r.ż. i D10F: Dychawica oskrzelowa <66 r.ż. [38].

Tabela 27. Koszty hospitalizacji związanej z leczeniem zdarzeń niepożądanych

Nazwa grupy (kod produktu)	Wartość punktowa - hospitalizacja	Koszt [PLN][1]	Źródło
Dychawica oskrzelowa >65 r.ż. (5.51.01.0004059)	3 461,00	3 461,00	[38]
Dychawica oskrzelowa <66 r.ż. (5.51.01.0004060)	2 650,00	2 650,00	[38]

[1] przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

W publikacji Nair 2017 [21], włączonej do Analizy efektywności klinicznej, odnaleziono dane na temat odsetków pacjentów w wieku <65 r.ż. i ≥65 r.ż. leczonych benralizumabem.

Tabela 28. Podział pacjentów ze względu na wiek (subpopulacje <65 r.ż. i ≥65 r.ż.)

Subpopulacja	Odsetek pacjentów [%]	Źródło
Pacjenci w wieku <65 lat	84%	[21]
Pacjenci w wieku ≥65 lat	16%	[21]

W celu oszacowania kosztu leczenia ciężkich działań niepożądanych wykorzystano dane z publikacji Nair 2017 [21] oraz koszty hospitalizacji dla grup JGP D10E i D10F i obliczono średnią ważoną.

Tabela 29. Koszt jednostkowy leczenia zdarzeń niepożądanych

Parametr	Koszt [PLN]
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych prowadzących do hospitalizacji	2 783,32

Całkowite koszty leczenia działań niepożądanych obliczono jako iloczyn średniego kosztu hospitalizacji w ramach grup JGP D10E i D10F oraz odsetka pacjentów, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem, oszacowanego na podstawie wyników metaanalizy proporcji (zastosowano model efektów stałych) przeprowadzonej dla benralizumabu z wykorzystaniem wartości raportowanych w randomizowanych badaniach klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania benralizumabu vs placebo (badania SIROCCO, CALIMA, ZONDA), włączonych do analizy klinicznej [19] (0,16%).

Analiza efektywności klinicznej [19] wykazała brak statystycznie istotnych różnic w zakresie punktu końcowego ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, zatem w analizie możliwe było przyjęcie takiego samego odsetka dla obu ramion leczenia.

Tabela 30. Całkowite koszty leczenia ciężkich działań niepożądanych na jednego pacjenta

Parametr	Koszt [PLN]
Koszt leczenia ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem	4,43

1.7. Proponowany instrument dzielenia ryzyka

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia oraz Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, proponuje się zawarcie umowy podziału ryzyka. Poniższa propozycja umowy jest zgodna z zapisem Art. 11 ust. 5 pkt. 4 Ustawy o refundacji [36].

[redacted]

1.8. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowego Funduszu Zdrowia). Przyjmując założenia opisane we wcześniejszych rozdziałach oszacowano koszt leczenia pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową w scenariuszu „istniejącym" oraz „nowym". Oszacowania dokonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel® 2013. Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

1.8.1. Zużycie zasobów

Zużycie zasobów przedstawiono w postaci liczby zużycych opakowań produktu Fasenra® w kolejnych latach refundacji benralizumabu w ramach programu lekowego.

Tabela 31. Zużycie zasobów

Liczba zużytych opakowań produktu Fasenra®	I rok	II rok	III rok	IV rok
Scenariusz istniejący	0	0	0	0
Scenariusz nowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

1.8.2. Liczba pacjentów leczonych

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów leczonych w ramach programu lekowego, z podziałem na otrzymywaną substancję czynną (benralizumab, mepolizumab), uwzględniając wszystkich pacjentów oraz chorych rozpoczynających leczenie w kolejnych latach.

Tabela 32. Liczba pacjentów leczonych w programie lekowym dla ciężkiej astmy eozynofilowej

Substancja czynna		Rok bieżący (2018)	Horyzont czasowy analizy wpływu na budżet (2019-2022)			
			I rok	II rok	III rok	IV rok
Pacjenci w programie lekowym ("w toku"+"zawieszenie leczenia"+"zakończenie leczenia")						
Scenariusz istniejący	benralizumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	mepolizumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy	benralizumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	mepolizumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pacjenci rozpoczynający leczenie w programie lekowym						
Scenariusz istniejący	benralizumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	mepolizumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy	benralizumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	mepolizumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

1.8.3. Aktualne roczne wydatki płatnika publicznego na leczenie ciężkiej astmy w ramach programu lekowego

Zgodnie z aktualnymi na dzień ukończenia analizy komunikatami DGL NFZ obejmującymi okres jednego roku (od maja 2017 do kwietnia 2018) [22]:

- wydatki na substancję czynną mepolizumab refundowaną w programie lekowym B.44. w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej wyniosły 175 680,20 PLN (mepolizumab uzyskał refundację od listopada 2017 roku [25], a początek sprzedaży substancji czynnej według komunikatów DGL NFZ miał miejsce w grudniu 2017 roku),
- wydatki na substancję czynną omalizumab refundowaną w programie lekowym B.44. w leczeniu ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej wyniosły 25 791 640,55 PLN.

1.8.4. Analiza podstawowa: wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli przedstawiono szacowane koszty ponoszone przez budżet NFZ na leczenie dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową. W bieżącym wariancie uwzględniono koszty skalkulowane na podstawie ceny efektywnej produktu Fasenra® (z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka).

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia: wariant z uwzględnieniem RSS

Scenariusz / parametr	Koszty całkowite [PLN]			
	1 rok (2019)	2 rok (2020)	3 rok (2021)	4 rok (2022)
Scenariusz istniejący	53 973 586	74 504 874	87 064 611	102 526 042
Scenariusz nowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt refundacji benralizumabu (scenariusz nowy)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W przypadku refundacji benralizumabu w leczeniu nieodpowiednio kontrolowanej ciężkiej astmy eozynofilowej w ramach programu lekowego roczne wydatki płatnika publicznego (budżet NFZ [redacted]

Graficzną prezentację wyników analizy wpływu na system ochrony zdrowia z perspektywy budżetu NFZ w latach 2019-2022, z uwzględnieniem RSS, przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 1. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant z uwzględnieniem RSS

[redacted]

Wyniki analizy wpływu na budżet w podziale na poszczególne kategorie kosztów, z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka, zaprezentowano w kolejnej tabeli.

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia w podziale na poszczególne kategorie kosztów: wariant z uwzględnieniem RSS

Kategoria kosztów	Koszty całkowite [PLN]			
	1 rok (2019)	2 rok (2020)	3 rok (2021)	4 rok (2022)
Scenariusz istniejący				
substancje czynne	48 477 937	66 718 952	77 800 710	91 683 317
podanie leku	4 750 798	6 538 402	7 624 405	8 984 889

Kategoria kosztów	Koszty całkowite [PLN]			
	1 rok (2019)	2 rok (2020)	3 rok (2021)	4 rok (2022)
diagnostyka i monitorowanie	742 535	1 245 210	1 637 195	1 855 545
leczenie działań niepożądanych	2 317	2 309	2 301	2 291
Scenariusz nowy				
substancje czynne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
podanie leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
diagnostyka i monitorowanie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
leczenie działań niepożądanych	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny				
substancje czynne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
podanie leku	-615 487	-1 499 094	-1 703 025	-2 231 701
diagnostyka i monitorowanie	0	0	0	0
leczenie działań niepożądanych	0	0	0	0

1.8.5. Analiza podstawowa: wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli przedstawiono szacowane koszty ponoszone przez budżet NFZ na leczenie dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową. W bieżącym wariancie uwzględniono koszty skalkulowane na podstawie ceny wnioskowanej produktu Fasenra® (bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka).

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia: wariant bez uwzględnienia RSS

Scenariusz / parametr	Koszty całkowite [PLN]			
	1 rok (2019)	2 rok (2020)	3 rok (2021)	4 rok (2022)
Scenariusz istniejący	53 973 586	74 504 874	87 064 611	102 526 042
Scenariusz nowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt refundacji benralizumabu (scenariusz nowy)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W przypadku refundacji benralizumabu w leczeniu nieodpowiednio kontrolowanej ciężkiej astmy eozynofilowej w ramach programu lekowego roczne wydatki płatnika publicznego (budżet NFZ) zwiększyłyby się o [redacted].

Graficzną prezentację wyników analizy wpływu na system ochrony zdrowia z perspektywy budżetu NFZ w latach 2019-2022, bez uwzględnienia RSS, przedstawiono na poniższym wykresie.

[redacted]

[redacted]

Wyniki analizy wpływu na budżet w podziale na poszczególne kategorie kosztów, bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka, zaprezentowano w kolejnej tabeli.

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia w podziale na poszczególne kategorie kosztów: wariant bez uwzględnienia RSS

Kategoria kosztów	Koszty całkowite [PLN]			
	1 rok (2019)	2 rok (2020)	3 rok (2021)	4 rok (2022)
Scenariusz istniejący				
substancje czynne	48 477 937	66 718 952	77 800 710	91 683 317
podanie leku	4 750 798	6 538 402	7 624 405	8 984 889
diagnostyka i monitorowanie	742 535	1 245 210	1 637 195	1 855 545
leczenie działań niepożądanych	2 317	2 309	2 301	2 291
Scenariusz nowy				
substancje czynne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
podanie leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
diagnostyka i monitorowanie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
leczenie działań niepożądanych	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny				
substancje czynne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
podanie leku	-615 487	-1 499 094	-1 703 025	-2 231 701
diagnostyka i monitorowanie	0	0	0	0
leczenie działań niepożądanych	0	0	0	0

1.8.6. Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości oceniono wpływ zmiany kluczowych parametrów na wyniki analizy. Testowano warianty minimalny i maksymalny dla następujących obszarów:

1. Wielkość populacji docelowej (zgodnie z wartościami przedstawionymi w Tabela 10),
2. Udziały w rynku benralizumabu w grupie pacjentów rozpoczynających leczenie w ramach programu lekowego w kolejnych latach (zgodnie z wartościami przedstawionymi w Tabela 16),
3. Odsetek pacjentów ponownie rozpoczynających terapię w ramach programu lekowego po zawieszeniu leczenia (zgodnie z wartościami przedstawionymi w Tabela 18).

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 37. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

Wariant	Koszty całkowite - scenariusz istniejący [PLN]				Koszty całkowite - scenariusz nowy [PLN]				Koszt inkrementalny [PLN]			
	2019	2020	2021	2022	2019	2020	2021	2022	2019	2020	2021	2022
Analiza podstawowa	53 973 586	74 504 874	87 064 611	102 526 042	[redacted]				[redacted]			
Wielkość populacji docelowej												
Wariant minimalny	6 275 771	8 664 419	10 125 120	11 930 708	[redacted]				[redacted]			
Wariant maksymalny	91 872 160	126 840 023	148 223 500	174 655 824	[redacted]				[redacted]			
Udziały w rynku benralizumabu w grupie pacjentów rozpoczynających leczenie w ramach programu lekowego												
Wariant minimalny	53 973 586	74 504 874	87 064 611	102 526 042	[redacted]				[redacted]			
Wariant maksymalny	53 973 586	74 504 874	87 064 611	102 526 042	[redacted]				[redacted]			
Odsetek pacjentów ponownie rozpoczynających terapię w ramach programu lekowego po zawieszeniu leczenia												
Wariant minimalny	53 973 586	73 914 131	84 053 511	96 486 052	[redacted]				[redacted]			
Wariant maksymalny	53 973 586	75 075 247	89 971 881	108 357 756	[redacted]				[redacted]			

Tabela 38. Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

Wariant	Koszty całkowite - scenariusz istniejący [PLN]				Koszty całkowite - scenariusz nowy [PLN]				Koszt inkrementalny [PLN]			
	2019	2020	2021	2022	2019	2020	2021	2022	2019	2020	2021	2022
Analiza podstawowa	53 973 586	74 504 874	87 064 611	102 526 042	58 083 654	77 608 689	91 952 688	108 481 807	4 110 067	3 103 814	4 888 077	5 955 765
Wielkość populacji docelowej												
Wariant minimalny	6 275 771	8 664 419	10 125 120	11 930 708	6 753 760	9 025 376	10 693 656	12 624 377	477 989	360 957	568 535	693 670
Wariant maksymalny	91 872 160	126 840 023	148 223 500	174 655 824	98 869 533	132 124 144	156 546 392	184 810 584	6 997 374	5 284 122	8 322 892	10 154 760
Udziały w rynku benralizumabu w grupie pacjentów rozpoczynających leczenie w ramach programu lekowego												
Wariant minimalny	53 973 586	74 504 874	87 064 611	102 526 042	58 083 654	77 199 054	91 276 227	107 388 798	4 110 067	2 694 179	4 211 616	4 862 756
Wariant maksymalny	53 973 586	74 504 874	87 064 611	102 526 042	58 083 654	78 018 324	92 629 149	109 574 816	4 110 067	3 513 450	5 564 538	7 048 774
Odsetek pacjentów ponownie rozpoczynających terapię w ramach programu lekowego po zawieszeniu leczenia												
Wariant minimalny	53 973 586	73 914 131	84 053 511	96 486 052	58 083 654	77 017 946	89 647 633	101 991 008	4 110 067	3 103 814	4 594 122	5 504 956
Wariant maksymalny	53 973 586	75 075 247	89 971 881	108 357 756	58 083 654	78 179 061	95 143 776	114 748 786	4 110 067	3 103 814	5 171 895	6 391 029

1.9. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Fasenra® w ramach programu lekowego u pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową nie będzie powodować konsekwencji dla wydatków publicznych w sektorach innych niż ochrona zdrowia. Również z perspektywy pacjenta nie pojawią się dodatkowe koszty, gdyż leczenie w ramach programów lekowych nie wymaga wnoszenia odpłatności chorych za wykonane świadczenia.

Wprowadzenie rozważanej technologii nie będzie wymagało przeszkolenia personelu, opracowania nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki i nie wpłynie na związane z tym koszty. Jakość wyników uzyskiwanych przy zastosowaniu leczenia z wykorzystaniem preparatu Fasenra® nie będzie zależeć od doświadczenia wykonawców oraz ośrodka go stosującego.

1.10. Aspekty społeczne i etyczne

Decyzja o finansowaniu rozważanej technologii w ramach programu lekowego u pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową nie wpłynie na wydatki świadczeniobiorców, gdyż leczenie w ramach programów lekowych nie wymaga wnoszenia odpłatności pacjentów za świadczenia. Ponadto refundacja produktu leczniczego Fasenra® nie będzie powodować konsekwencji dla wydatków publicznych w sektorach innych niż ochrona zdrowia, dlatego nie jest konieczna ocena aspektów społecznych i etycznych wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do produktu leczniczego Fasenra® [1].

1.11. Ograniczenia i dyskusja

Oszacowanie wielkości populacji docelowej, tj. zgodnej z wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym przeprowadzono w oparciu o dane epidemiologiczne, uwzględniając pięć podstawowych parametrów (odsetki pacjentów: dorosłych z astmą, z astmą ciężką, z astmą eozynofilową, z astmą niekontrolowaną oraz z astmą oporną na leczenie). Sytuacja taka może wywołać pewien poziom niepewności uzyskanych wyników, dlatego w ramach analizy wrażliwości przedstawiono warianty minimalny oraz maksymalny dla wielkości populacji docelowej.

Biorąc pod uwagę ograniczoną dostępność danych klinicznych odnoszących się do rzeczywistej praktyki klinicznej dla terapii benralizumabem, niektóre parametry w analizie wpływu na budżet (tempo włączenie do programu lekowego, odsetek pacjentów ponownie leczonych w programie po zawieszeniu terapii) przyjęto na podstawie danych dla omalizumabu, stosowanego w Polsce w leczeniu ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (badania kliniczne, dane z protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Ciężkiej Astmie Alergicznej).

W analizie przyjęto, że czas zawieszenia terapii po upływie 24 miesięcy leczenia w programie wynosi 9 miesięcy. Powrót do leczenia zgodnie z zapisami projektowanego programu może mieć miejsce pomiędzy 6 a 12 miesiącem od momentu zawieszenia, założono więc wartość średnią wyznaczoną w oparciu o podany przedział.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że refundacja produktu Fasenra® związana jest z niewielkim wzrostem wydatków płatnika publicznego. [redacted] Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała stabilność takiego wnioskowania. Wariantem, dla którego otrzymano największy wzrost kosztów w stosunku do analizy podstawowej jest scenariusz zakładający maksymalną wielkość grupy pacjentów kwalifikujących się do włączenia do programu lekowego ([redacted]).

1.12. Wyniki i wnioski końcowe

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji benralizumabu (produkt leczniczy Fasenra®) przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne dla czteroletniego horyzontu czasowego (lata 2019-2022).

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego NFZ dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusza „istniejącego", zakładającego brak refundacji benralizumabu w leczeniu nieodpowiednio kontrolowanej ciężkiej astmy eozynofilowej, tzn. przyjęto, że w horyzoncie czasowym analizy zachowana zostanie obecna praktyka kliniczna;
- scenariusza „nowego", w którym benralizumab zostanie objęty refundacją w leczeniu nieodpowiednio kontrolowanej ciężkiej astmy eozynofilowej i będzie stosowany w ramach programu lekowego.

Szacowane zmiany wydatków wynikających z refundacji benralizumabu w terapii ciężkiej astmy eozynofilowej przedstawiono w postaci zbiorczej tabeli, ułatwiającej porównanie wyników analizy dla poszczególnych lat horyzontu czasowego.

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Wariant	Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]			
	I rok refundacji	II rok refundacji	III rok refundacji	IV rok refundacji
RSS dla produktu Fasenra® uwzględniony	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty produktu Fasenra® bez uwzględniania RSS	4 110 067	3 103 814	4 888 077	5 955 765

Wnioski końcowe

Wyniki analizy wpływu na budżet przy przyjęciu efektywnego kosztu produktu leczniczego Fasenra® (tj. uwzględniając zaproponowany instrument dzielenia ryzyka) wskazują, że wprowadzenie refundacji benralizumabu w leczeniu ciężkiej, opornej na leczenie astmy eozynofilowej będzie wiązało się z niewielkim wzrostem wydatków płatnika publicznego, [redacted]

Pozytywna decyzja refundacyjna w odniesieniu do rozważanej technologii zwiększy liczbę możliwych opcji terapeutycznych w leczeniu ciężkiej, opornej na leczenie astmy eozynofilowej. W porównaniu do obecnie dostępnego w programie lekowym mepolizumabu, terapia benralizumabem związana jest z niemal dwukrotnym spadkiem liczby wizyt w ośrodku prowadzącym terapię (podanie leku co 8 tygodni *vs* co 4 tygodnie, z wyjątkiem trzech pierwszych podań co 4 tygodnie w przypadku obydwu interwencji). Finansowanie produktu Fasenra® ze środków płatnika publicznego wpłynie pozytywnie na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej.

2. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016.
2. Bagnasco D, Ferrando M, Varricchi G, Puggioni F, Passalacqua G, Walter Canonica G: Anti-Interleukin (IL-5) and IL-5Ra Biological Drugs: Efficacy, Safety, and Future Perspectives in Severe Eosinophilic asthma. Front. Med. 4:135. doi: 10.3389/fmed.2017.00135.
3. Buhl R, Humbert M, Bjermer L, et al. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. EurRespirJ 2017; 49: 1700634.
4. Charakterystyka produktu leczniczego Fasenra® (benralizumab), materiały dostarczone przez Zleceniodawcę.
5. Charakterystyka produktu leczniczego Nucala® (mepolizumab).
6. Doboszyńska A, Świetlik E. Asthma management at primary care level: symptoms and treatment of 3305 patients with asthma diagnosed by a family physician. J. Physiol. Pharmacol, 2008; 59, suppl. 6, 231-241.
7. Główny Urząd Statystyczny, Departament Badań Demograficznych i Rynku Pracy, Prognoza ludności na lata 2014-2050, Studia i analizy statystyczne, Warszawa 2014. http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosci/prognoza-ludnosci-na-lata-2014-2050-opracowana-2014-r-,1,5.html
8. Główny Urząd Statystyczny, Stan zdrowia ludności Polski w 2014 r. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2014-r-,6,6.html#.
9. Hekking P-P, Wener R, Amelink M, i wsp. The prevalence of severe refractory asthma, J Allergy Clin Immunol 2015;135:896-902.
10. Jahnz-Różyk K, Ekonomika astmy w Polsce – analiza problemu, Kraków 15-16.12.2014 9th International EBHC Symposium HTA for Healthcare Quality Assurance.
11. Jassem E. Ciężka postać astmy – rozpoznawanie i leczenie. Przew Lek 2009; 6: 16-19.
12. Komorowski J, Epidemiologia astmy w Polsce w oparciu o wyniki badania ECAP. Praca na stopień doktora nauk medycznych. Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych i Alergologii Wydział Nauki o Zdrowiu Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, 2012.
13. Kuna P, Kupczyk M, Kupryś-Lipińska I. IV Kliniczne Forum Ekspertów/II Spotkanie Ekspertów - Leczenie Ciężkiej Astmy Alergicznej Omalizumabem. Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology, 2014; 1(1): 43-49.
14. Kupryś-Lipińska I, Kuna P, Loss of asthma control after cessation of omalizumab treatment: real life data, Postep Derm Alergol 2014; XXXI, 1: 1–5.
15. Kupryś-Lipińska I, Łęcka D, Dąbrowiecki P. Raport. Astma ciężka – sytuacja pacjentów w Polsce. 2015.
16. Kupryś-Lipińska I, Majak P, Molińska J, Kuna P, Effectiveness of the Polish program for the treatment of severe allergic asthma with omalizumab: a single-center experience, BMC Pulmonary Medicine (2016) 16:61.
17. Liebhart J, Małolepszy J, Wojtyniak B i wsp. Prevalence and risk factors for asthma in Poland: results from the PMSEAD study. J Investig Allergol Clin Immunol, 2007; 17(6); 367-374.
18. Ministerstwo Zdrowia, Mapa potrzeb zdrowotnych dla Polski, http://www.mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/4/2018/01/polska-1.pdf.
19. [redacted] Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Fasenra® (benralizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową. Instytut Arcana, Kraków 2018.
20. Molimard M, Mala L, Bourdeix I, Le Gros V, Observational study in severe asthmatic patients after discontinuation of omalizumab for good asthma control, Respiratory Medicine (2014) 108, 571-576.
21. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, Barker P, Sproule S, Ponnarambil S, Goldman M. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. New England Journal of Medicine. 2017; 376: 2448-2458.
22. Narodowy Fundusz Zdrowia, Informacja o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN [komunikaty DGL obejmujące okres 05.2017 -04.2018].

23. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 10 listopada 2017 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego, Dziennik Ustaw Rzeczypospolitej Polskiej, Warszawa, dnia 12 grudnia 2017 r. Poz 2295.

24. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 stycznia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, Dziennik Ustaw Rzeczypospolitej Polskiej, Warszawa, dnia 16 marca 2016 r. Poz 357.

25. Obwieszczenie z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2017 (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.105).

26. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018.

27. Panek M, Mokros Ł, Pietras T, Kuna P. The epidemiology of asthma and its comorbidities in Poland – Health problems of patients with severe asthma as evidenced in the Province of Lodz. Respiratory Medicine 2016; 1-8.

28. Peters S, Jones C, Haselkorn T i wsp. Real-world Evaluation of Asthma Control and Treatment (REACT): Findings from a national Web-based survey, J Allergy Clin Immunol 2007;119:1454-61.

29. Program lekowy „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J45)".

30. Projekt programu lekowego dla terapii benralizumabem, „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J45)".]

31. Protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Ciężkiej Astmie Alergicznej http://www.nfz.gov.pl/dla-swiadczeniodawcy/zespoly-koordynujace/ciezka-astma-alergiczna-protokoly,8.html [dostęp: 2018-02-22]

32. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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.

33. Tan LD, Bratt JM, Godor D, Louie S, Kenyon NJ: Benralizumab: a unique IL-5 inhibitor for severe asthma. Journal of Asthma and Allergy 2016:9 71–81.

34. Tran TN, Zeiger RS, Peters SP i wsp. Overlap of atopic, eosinophilic, and TH2-high asthma phenotypes in a general population with current asthma. Ann Allergy Asthma Immunol, 2016; 116(1) :37-42.

35. Uchwała Nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r., Załącznik IV.3.2 („Leczenie szpitalne – programy lekowe").

36. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).

37. von Bülow A, Kriegbaum M, Backer V, Porsbjerg C, The Prevalence of Severe Asthma and Low Asthma Control Among Danish Adults, J Allergy Clin Immunol Pract 2014;2:759-67.

38. Zarządzenie Nr 66/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne, Załącznik nr 1a („Katalog grup").

39. Zarządzenie Nr 68/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 lipca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe, Załącznik nr 1 („Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe").

40. Zarządzenie Nr 68/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 lipca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe, Załącznik nr 2 („Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych").

3. SPIS TABEL

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją ... 8
Tabela 2. Kalkulacja liczby dorosłych chorych na astmę w Polsce ... 13
Tabela 3. Chorobowość astmy ciężkiej w Polsce ... 13
Tabela 4. Oszacowanie liczby chorych na ciężką astmę w Polsce ... 14
Tabela 5. Oszacowanie liczby chorych na ciężką astmę eozynofilową w Polsce ... 14
Tabela 6. Kalkulacja populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym ... 15
Tabela 7. Porównanie elementów wskazania rejestracyjnego i refundacyjnego produktu Fasenra® ... 16
Tabela 8. Kalkulacja populacji docelowej, zgodnej z wnioskiem ... 17
Tabela 9. Kalkulacja populacji docelowej: założenia przyjęte w wariancie minimalnym i maksymalnym ... 17
Tabela 10. Kalkulacja populacji docelowej: warianty alternatywne ... 18
Tabela 11. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana ... 18
Tabela 12. Liczba pacjentów objętych programem lekowym leczenia astmy ciężkiej omalizumabem w oparciu o protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Ciężkiej Astmie Alergicznej ... 19
Tabela 13. Dane wykorzystane w oszacowaniu odsetka pacjentów z populacji docelowej w programie lekowym ... 23
Tabela 14. Odsetek pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego dla ciężkiej astmy eozynofilowej objętych leczeniem w tym programie ... 23
Tabela 15. Udziały w rynku w grupie pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku: scenariusz istniejący ... 23
Tabela 16. Udziały w rynku w grupie pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku: scenariusz nowy ... 24
Tabela 17. Zakończenie leczenia na podstawie danych dla programu lekowego dla omalizumabu ... 25
Tabela 18. Odsetek pacjentów ponownie rozpoczynających leczenie po zawieszeniu terapii w programie lekowym ... 26
Tabela 19. Wyznaczenie kosztów jednostkowych produktu leczniczego Fasenra® ... 27
Tabela 20. Koszty jednostkowe produktu leczniczego Nucala® (mepolizumab) ... 27
Tabela 21. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków w programach lekowych ... 28
Tabela 22. Liczba świadczeń wykonanych w ramach podania leków w programie lekowym ... 28
Tabela 23. Koszt podania leków w programie lekowym ... 28
Tabela 24. Zestawienie różnic pomiędzy aktualnym programem lekowym dla mepolizumabu a projektem programu lekowego dla benralizumabu ... 29
Tabela 25. Oszacowanie rocznego kosztu badań diagnostycznych w ramach programów lekowych ... 29
Tabela 26. Koszty jednostkowe porad kontrolnych rozliczanych w okresie zawieszenia terapii w programie lekowym ... 30
Tabela 27. Koszty hospitalizacji związanej z leczeniem zdarzeń niepożądanych ... 30
Tabela 28. Podział pacjentów ze względu na wiek (subpopulacje <65 r.ż. i ≥65 r.ż.) ... 30
Tabela 29. Koszt jednostkowy leczenia zdarzeń niepożądanych ... 30
Tabela 30. Całkowite koszty leczenia ciężkich działań niepożądanych na jednego pacjenta ... 31
Tabela 31. Zużycie zasobów ... 31
Tabela 32. Liczba pacjentów leczonych w programie lekowym dla ciężkiej astmy eozynofilowej ... 32
Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia: wariant z uwzględnieniem RSS ... 33
Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia w podziale na poszczególne kategorie kosztów: wariant z uwzględnieniem RSS ... 33
Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia: wariant bez uwzględnienia RSS ... 34
Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia w podziale na poszczególne kategorie kosztów: wariant bez uwzględnienia RSS ... 35

Tabela 37. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka 37

Tabela 38. Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka 38

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia 40

4. SPIS WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Wykres 1. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant z uwzględnieniem RSS 33

Wykres 2. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant bez uwzględnienia RSS 35