

Analiza Ekonomiczna

Fasenra[®] (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych

██

██

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik

ul. Krakowska 36/3

31-062 Kraków

Tel./fax. 12 430 08 73

Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999

Internet: <http://www.aestimo.eu>

E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę AstraZeneca Pharma Poland.

[REDACTED]

Wersja 1.1 – ostatnia aktualizacja dnia 29 stycznia 2021 r.

Fasenra (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [REDACTED]
[REDACTED]

Spis treści

Spis treści	3
Wykaz skrótów	6
Streszczenie	8
ANALIZA EKONOMICZNA	12
1 Cel analizy	13
2 Problem decyzyjny	13
2.1 Populacja	13
2.2 Oceniana interwencja	14
2.3 Komparatory	14
2.4 Efekty zdrowotne	16
2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Fasentra i wnioskowane warunki objęcia refundacją	17
3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych	19
3.1 Metodyka	19
3.1.1 Cel	19
3.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych	19
3.2 Wyszukiwanie danych źródłowych	20
3.2.1 Strategia wyszukiwania i źródła	20
3.2.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych	21
4 Metodyka analizy ekonomicznej	28
4.1 Strategia analityczna	28
4.2 Technika analityczna	28
4.3 Perspektywa analizy	29
4.4 Horyzont czasowy	30
4.5 Długość cyklu modelu	30
4.6 Dyskontowanie	30
4.7 Schemat modelu	30
5 Parametry modelu (danej wejściowe do modelu)	34
5.1 Charakterystyki wejściowe kohorty pacjentów	35
5.2 Efektywność kliniczna	36
5.2.1 Odpowiedź na leczenie [REDACTED]	36

8.4.1.1	Wariant z RSS.....	77
8.4.1.2	Wariant bez RSS.....	80
8.4.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA).....	83
8.4.2.1	Wariant z uwzględnieniem RSS.....	83
8.4.2.2	Wariant bez uwzględnienia RSS.....	85
9	Ograniczenia analizy.....	88
10	Dyskusja.....	91
11	Wnioski końcowe.....	93
12	Załączniki.....	95
12.1	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	95
12.2	Analiza dodatkowa: porównanie z omalizumabem.....	96
12.2.1	Problem decyzyjny.....	96
12.2.2	Strategia i technika analityczna.....	97
12.2.3	Analiza kosztów.....	97
12.2.3.1	Koszty w programie lekowym.....	98
12.2.3.1.1	Koszt benralizumabu.....	98
12.2.3.1.2	Koszt omalizumabu.....	100
12.2.3.1.3	Koszt podania leków w programie.....	104
12.2.3.1.4	Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w programie.....	106
12.2.3.2	Koszty leczenia standardowego (SoC).....	106
12.2.3.3	Koszty leczenia zaostrzeń.....	109
12.2.3.4	Zestawienie zbiorcze rocznych kosztów.....	111
12.2.4	Wyniki analizy minimalizacji kosztów.....	111
12.2.4.1	Analiza podstawowa.....	111
12.2.4.2	Analiza wrażliwości.....	112
12.3	Tablice trwania życia w Polsce.....	115
12.4	Wnioskowany program lekowy.....	119
	Spis Tabel.....	124
	Spis Wykresów.....	127
	Piśmiennictwo.....	128

Wykaz skrótów

ACQ	Kwestionariusz kontroli astmy (z ang. <i>Asthma Control Questionnaire</i>)
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AIAT	Aminotransferaza alaninowa
AKL	Analiza kliniczna
amp.-strzyk.	Ampuło-strzykawka
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AQLQ	<i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i>
ATAQ	<i>Asthma Therapy Assessment Questionnaire</i>
AW	Analiza wrażliwości
BEN	Benralizumab
BIA	Analiza wpływu na budżet
CEA	Analiza typu efektywności-kosztów (z ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i>)
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMA	Analiza typu minimalizacji-kosztów (z ang. <i>Cost-Minimization Analysis</i>)
CPI	Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych (z ang. <i>consumer price index</i>)
CRP	Białko C-reaktywne (z ang. <i>C-reactive protein</i>)
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (z ang. <i>Cost-Utility Analysis</i>)
CZN	Cena zbytu netto
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EAN	<i>European Article Number</i>
EQ-5D	Standaryzowany kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (z ang. <i>EuroQol – 5 Dimensions</i>)
GETE	Skala oceny klinicznej (z ang. <i>Global Evaluation of Treatment Effectiveness</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HRQoL	Ogólna jakość życia związana ze stanem zdrowia (z ang. <i>Health-Related Quality of Life</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
HUI	Skala ocen używana do mierzenia ogólnego stanu zdrowia i jakości życia związanej ze zdrowiem (z ang. <i>Health Utilities Index</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób ICD-10
ICER	Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (z ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICS	Wziewne glikokortykosteroidy (z ang. <i>Inhaled Corticosteroids</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)

ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention-to-Treat</i>)
IU	Międzynarodowa jednostka aktywności substancji biologicznie czynnych (z ang. <i>International Unit</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LABA	Długodziałające β 2-mimetyki (z ang. <i>Long Acting Beta-Agonists</i>)
LY	Lata życia (z ang. <i>Life Years</i>)
LYG	Zyskane lata życia (z ang. <i>Life Years Gained</i>)
MAIC	metoda porównania pośredniego (ang. <i>matching-adjusted indirect comparison</i>)
MEPO	Mepolizumab
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
OCS	Doustne glikokortykosteroidy (z ang. <i>Oral Corticosteroids</i>)
OMA	Omalizumab
OW NFZ	Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia
PEF	Szczytowy przepływ wydechowy (z ang. <i>Peak Expiratory Flow</i>)
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PPL	Projekt programu lekowego
PPP	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (z ang. <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i>)
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SF-6D	Kwestionariusz oceny jakości życia (z ang. <i>Short-Form Six-Dimension</i>)
SGRQ	<i>Saint George's Respiratory Questionnaire</i>
SoC	Standardowa terapia (z ang. <i>Standard of Care</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania benralizumabu (produkt leczniczy Fasentra) w leczeniu pacjentów z ciężką postacią astmy eozynofilowej.

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

- Fasentra, roztwór do wstrzykiwań w ampuło-strzykawce, 30 mg (kod EAN: 05000456031516),

w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej sterydozależnej benralizumabem (ICD-10 J82)”. Wnioskowane jest objęcie refundacją leku Fasentra populacji dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową

Metodyka

Analizę ekonomiczną przeprowadzono techniką kosztów-użyteczności. Miarę efektu zdrowotnego stanowiły lata życia skorygowane o jakość (QALY). W analizie wykorzystano globalny model farmakoekonomiczny o strukturze Markowa, skonstruowany w programie Microsoft Excel®, udostępniony przez Wnioskodawcę z przeznaczeniem do adaptacji do warunków polskich. W modelu zdefiniowano etapy terapii dostosowane do przebiegu leczenia. Na każdym z

wyróżnionych etapów pacjenci mogą przebywać w jednym z trzech predefiniowanych stanów zdrowotnych: „codzienne objawy astmy (bez zaostrzenia)”, „zaostrzenie choroby” oraz „zgon”. Przejścia pomiędzy stanami odbywają się na podstawie przepływu zdefiniowanego odrębnie dla każdego etapu leczenia. W strukturze modelu uwzględniono również możliwość przerywania przez pacjenta równoczesnej terapii doustnymi kortykosteroidami przez podział modelu na dwie osobne grupy pacjentów. Długość cyklu obliczeniowego ustalono na 4 tygodnie.

Definicję populacji i dobór komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego (APD *Fasentra 2021*), wykorzystując schemat PICO (populacja, interwencja, komparatory, wyniki).

Populację docelową analizy stanowili chorzy z ciężką astmą eozynofilową

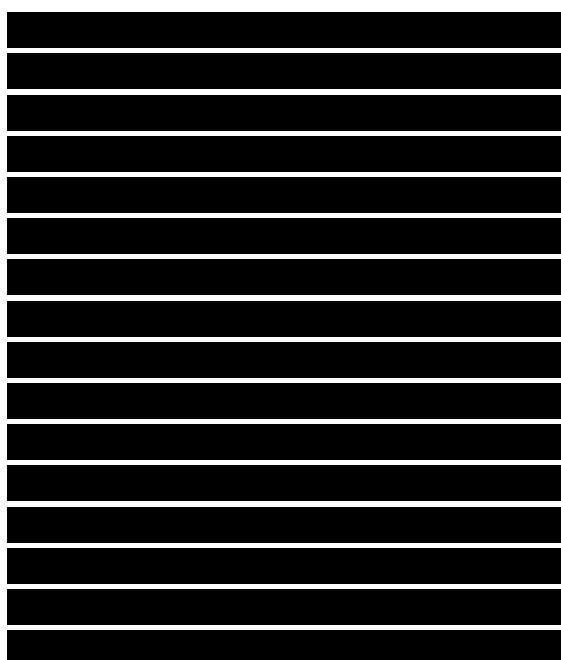
Ocenianą interwencją (I) stanowi zastosowanie benralizumabu (produkt leczniczy Fasentra) w terapii uzupełniającej do leczenia standardowego. Jako komparator (C) dla wnioskowanej interwencji przyjęto leczenie standardowe (SoC, z ang. *Standard of Care*), rozumiane jako przewlekła terapii doustnymi glikokortykosteroidami (OCS, z ang. *Oral Corticosteroids*). Jako dodatkowy komparator przyjęto omalizumab, z którym porównywano benralizumab w formie analizy minimalizacji-kosztów.

W analizie oceniano standardowe punkty końcowe (O) dla analiz HTA: uzyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY, z ang. *Quality-Adjusted Life Years*) oraz uzyskane lata życia. Dodatkowo wyznaczono również liczbę zaostrzeń choroby unikniętych dzięki zastosowaniu benralizumabu.

Kluczowe dane dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa porównywanych interwencji, jak również użyteczności stanów zdrowia, pochodzą z badań III fazy *SIROCCO*, *CALIMA*, *ANDHI* oraz *ZONDA*.

W modelu przyjęto horyzont dożywności. Analizę podstawową wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Kalkulację kosztów przeprowadzono w oparciu o wyceny leków i świadczeń publikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia, uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne: koszty nabycia i podania benralizumabu, koszty diagnostyki i monitorowania w programie lekowym, koszty zaostrzeń choroby, koszty leczenia działań niepożądanych, koszty SoC (kortykosteroidów) oraz innych świadczeń zdrowotnych rozliczanych rutynowo u pacjentów chorujących na astmę. W analizie kosztów skorzystano między innymi z udostępnionego przez Wnioskodawcę opracowania danych NFZ dotyczącego oceny zużycia zasobów medycznych i kosztów leczenia pacjentów z ciężką astmą oskrzelową.



Dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono analizę wrażliwości: deterministyczną (AW) i probabilistyczną (PSA).

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

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych, przygotowanymi przez Zespół Ekspertów działający we współpracy z Agencją Oceny Technologii Medycznych (*AOTMiT 2016*) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. (*MZ 08/01/2021*).

Wyniki analizy ekonomicznej

Analiza z uwzględnieniem RSS

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w przypadku zastosowania benralizumabu zamiast wyłącznie standardowej terapii, wynosi **154 234 zł** i znajduje się tuż poniżej progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (155 514 zł/QALY).

Efekt zdrowotny, przypadający na jednego chorego, oszacowano na **■** QALY w ramieniu benralizumabu oraz **■** QALY dla strategii leczenia standardowego (SoC).

Inkrementalny efekt zdrowotny strategii leczenia z zastosowaniem benralizumabu wynosi **■** QALY. Oszacowany inkrementalny koszt wyniósł **■** zł.

podkreślić, że wnioskowane rozszerzenie kryteriów refundacyjnych leku zapewniłoby dostęp do skutecznej opcji kontrolowania objawów choroby pacjentom z umiarkowaną postacią eozynofilii, u których konieczne jest, ze względu na ciężką postać astmy, przewlekłe stosowanie kortykosteroidów, a którzy obecnie nie kwalifikowani są do programu lekowego. Stanowiłoby to odpowiedź na dotychczas niezaspokojone potrzeby zdrowotne tej grupy chorych.

W ramach dodatkowego porównania w formie minimalizacji kosztów z omalizumabem, oszacowano, że benralizumab jest interwencją tańszą: w horyzoncie dwuletnim pod warunkiem realizacji proponowanego RSS.

ANALIZA

EKONOMICZNA

AE

1 Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania benralizumabu (produkt leczniczy Fasentra) w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową [REDACTED].

Analiza została wykonana na zlecenie AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Fasentra, roztwór do wstrzykiwań w ampuło-strzykawce, 30 mg (kod EAN: 05000456031516) w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej sterydozależnej benralizumabem (ICD-10 J82)”.

2 Problem decyzyjny

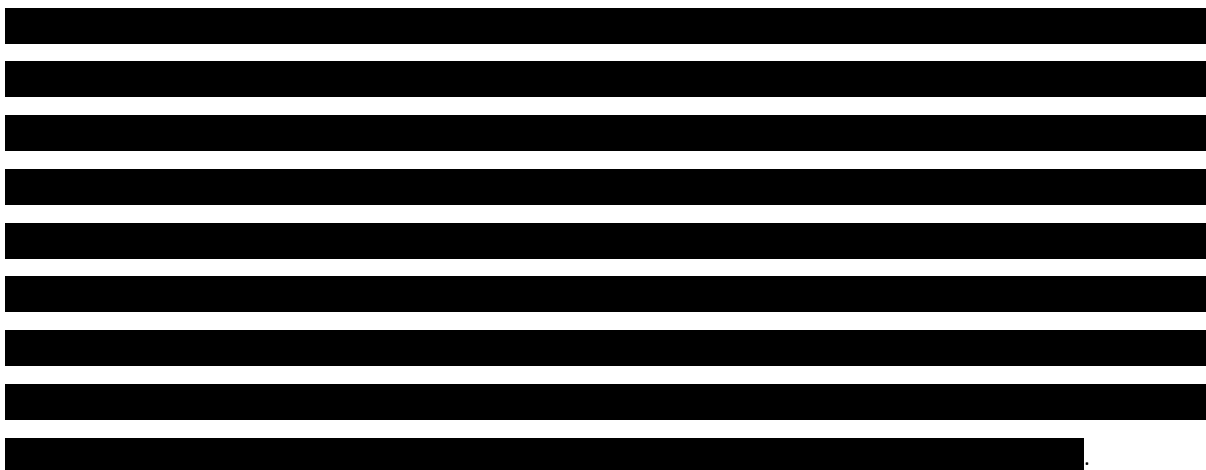
W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*APD Fasentra 2021*), w pierwszym etapie analizy ekonomicznej sprecyzowano kontekst kliniczny badanej technologii, posługując się schematem PICO:

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

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

2.1 Populacja

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z ciężką astmą eozynofilową [REDACTED]. Szczegółowe proponowane kryteria kwalifikacji do leczenia benralizumabem przedstawiono w projekcie opisu programu (Załącznik 12.4, str. 119) oraz w *PL Fasentra 2020*.



2.2 Oceniana interwencja

Ocenianą interwencję stanowi zastosowanie benralizumabu (produkt leczniczy Fasentra) w terapii uzupełniającej do leczenia standardowego (SoC, z ang. *Standard of Care*). Szczegółowo przebieg leczenia standardowego przedstawiono w kolejnym rozdziale zawierającym opis komparatora (Rozdział 2.3, str. 14).

Benralizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego. Produkt leczniczy Fasentra 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 β -mimetykami.

Zalecana dawka benralizumabu wynosi 30 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie w przypadku pierwszych trzech dawek, a następnie co 8 tygodni. Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku, ani też u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby (*ChPL Benralizumab*).

Szczegółowy opis interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Fasentra 2021*).

2.3 Komparatory

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 08/01/2021*) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium

Fasentra (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych



Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Podobnie wytyczne HTA (AOTMiT 2016) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Ponieważ benralizumab stanowi terapię dodaną do leczenia standardowego, naturalnym komparatorem jest wyłącznie **leczenie standardowe** (SoC, z ang. *Standard of Care*). Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, zarówno krajowymi jak i zagranicznymi, odnalezionymi na etapie analizy problemu decyzyjnego (APD Fasenra 2021), jako standardowe postępowanie wśród pacjentów z ciężką postacią astmy oskrzelowej w leczeniu przewlekłym stosuje się wziewne glikokortykosteroidy oraz długodziałające β_2 -mimetyki. Wobec powyższego połączenie ICS-LABA (z ang. *Inhaled Corticosteroids-Long Acting Beta-Agonists*) zostało uznane jako standard postępowania, a tym samym głównym komparatorem dla ocenianej interwencji. W warunkach polskich wśród technologii lekowych finansowanych ze środków publicznych z tej grupy leków wyróżnia się preparaty złożone: budesonid+formoterol, flutykazon+salmeterol oraz beklometazon+formoterol (MZ 21/12/2020).

Z racji kryteriów włączenia do proponowanego programu lekowego (Załącznik 12.4, str. 119) [REDACTED]

Dodatkowo, w Polsce dla chorych z ciężką postacią astmy oskrzelowej dostępny jest program lekowy B.44 „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE-zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej”, oferujący terapie mepolizumabem, benralizumabem oraz omalizumabem. Mepolizumab został uwzględniony jako komparator dla benralizumabu przez ekspertów niektórych zagranicznych agencji HTA na świecie we wnioskach dotyczących słuszności finansowania ocenianej interwencji w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej (szczegóły przedstawiono w APD Fasenra 2021). Należy jednak zwrócić uwagę, że rozważana populacja docelowa dla produktu Fasenra [REDACTED]

[REDACTED]. Wobec powyższego mepolizumab nie został uznany jako właściwy komparator dla wnioskowanej interwencji.

Program lekowy B.44 uwzględnia ponadto możliwość zastosowania leczenia uzupełniającego innym lekiem biologicznym – omalizumabem. Produkt objęty jest refundacją u pacjentów z ciężką, niekontrolowaną alergiczną astmą oskrzelową z całkowitym IgE w surowicy na poziomie 30-1500 IU/ml (MZ 21/12/2020). Należy zaznaczyć, że u części pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą oskrzelową będą występować cechy zarówno astmy alergicznej IgE-zależnej jak i eozynofilowej. [REDACTED]

[REDACTED] Wobec powyższego, w tej grupie pacjentów, jako komparator dla ocenianej interwencji można wskazać drugi lek biologiczny – **omalizumab**.

Reasumując dobór komparatorów, za główny komparator dla benralizumabu uznano **leczenie standardowe**, na które składa się terapia wziewnymi glikokortykosteroidami, długodziałającymi β 2-mimetykami oraz, w rozważanej populacji pacjentów, ustnymi glikokortykosteroidami. Dodatkowo, jako komparator dodatkowy zdecydowano się również uwzględnić **omalizumab**. Porównanie z tym komparatorem przedstawiono w ramach analizy dodatkowej w Załączniku 12.2, str. 96).

2.4 Efekty zdrowotne

W ramach analizy ekonomicznej oceniano standardowe dla analiz HTA punkty końcowe: ilość uzyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY, z ang. *Quality-Adjusted Life Years*) oraz ilość uzyskanych lat życia (LY, z ang. *Life Years*). Dodatkowo rozważono również punkt końcowy bezpośrednio powiązany z astmą – liczbę zaostrzeń choroby występujących u pacjenta w przyjętym horyzoncie czasowym.

Do wyznaczenia powyższych wartości dla obu porównywanych interwencji skorzystano w modelu z wyników badań klinicznych *SIROCCO*, *CALIMA*, *ANDHI* oraz *ZONDA* z podgrupy pacjentów zgodnej z rozważanym problemem zdrowotnym. Wśród głównych parametrów dotyczących efektywności, których wartość została wyznaczona w oparciu o wyniki badań klinicznych, należy wymienić:

- odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie benralizumabem,
- roczną częstość występowania zaostrzeń choroby,
- średnią redukcję dawki stosowanych przewlekle doustnych kortykosteroidów oraz odsetek pacjentów, u których możliwe było przerwanie ich przewlekłego stosowania.

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

Na chwilę obecną produkt leczniczy Fasentra jest finansowany systemowo ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J82)” stanowiącego załącznik B.44 do obowiązującego Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie listy leków refundowanych w Polsce (MZ 21/12/2020).

Benralizumab jest obecnie refundowany w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej, jednak w zawężonej populacji. Obecne kryteria kwalifikacji ograniczają populację programu lekowego jedynie do dorosłych pacjentów, którzy spełniają między innymi następujące kryteria:

- chorują na ciężką, oporną na leczenie astmę eozynofilową identyfikowaną poprzez liczbę eozynofili we krwi na poziomie co najmniej 350 komórek/ μ l,
- przyjmują glikokortykosteroidy w postaci wziewnej w wysokich dawkach (>1000 mcg dipropionianu beklometazonu na dobę lub inny glikokortykosteroid w równoważnej dawce) w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę,
- doznali dwóch 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 przewlekłe), wymagających lub nie hospitalizacji lub wizyty w oddziale ratunkowym,

Pełne zapisy proponowanego programu lekowego przedstawiono w Załączniku 12.4 (str. 119).

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

Zgodnie z wymogami określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku, ponieważ wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę ekonomiczną benralizumabu przeprowadzono w następujących wariantach:

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

3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych przeprowadzono w ramach walidacji konwergencji przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

3.1 Metodyka

3.1.1 Cel

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

3.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia badań do przeglądu:

- Populacja: pacjenci z rozpoznaniem ciężkiej, opornej na leczenie astmy eozynofilowej, [REDACTED];
- Interwencja: benralizumab we wstrzyknięciach podskórnych, dawkowanie zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego (*ChPL Benralizumab*);
- Komparator: standardowe postępowanie bez zastosowania leku biologicznego (SoC) lub z zastosowaniem leku biologicznego innego niż benralizumab, dopuszczonego do obrotu w rozpatrywanym wskazaniu;
- Metodyka: analiza ekonomiczna (analiza kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów);

- Typ publikacji: wyniki analizy opublikowane w pełnotekstowym artykule w czasopiśmie naukowym lub w rekomendacji agencji HTA, pełny raport z analizy (dostępny *online*) lub doniesienie konferencyjne zawierające opis kluczowych elementów metodyki i wyników co najmniej wariantu podstawowego;
- Język publikacji: polski, angielski, niemiecki lub francuski.

Kryteria wykluczenia badań:

- Populacja: subpopulacja chorych na ciężką astmę eozynofilową [REDAKTOWANE];
[REDAKTOWANE];
[REDAKTOWANE];
- Komparator: inna interwencja obejmująca podawanie benralizumabu, leczenie eksperymentalne (z udziałem leków niezarejestrowanych w rozpatrywanym wskazaniu);
- Metodyka: porównanie kosztów nieuwzględniające stosunku efektów zdrowotnych porównywanych interwencji;
- Typ publikacji: doniesienie konferencyjne niezawierające istotnych informacji dotyczących metodyki i/lub wyników analizy, raport lub rekomendacja z ukrytymi (zaczernionymi) wynikami i/lub kluczowymi założeniami metodyki analizy, doniesienie konferencyjne dotyczące wyników analizy dostępnej także w postaci publikacji lub raportu pełnotekstowego.

3.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

3.2.1 Strategia wyszukiwania i źródła

Wyszukiwanie opublikowanych analiz ekonomicznych przeprowadzono 11 stycznia 2021 roku, zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w bazach informacji medycznej Embase, Pubmed, Cochrane Library. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o wysokiej czułości (słowa kluczowe dla interwencji i wskazania), przedstawioną w tabeli poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe ani dotyczące języka publikacji.

Tabela 2. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Fasentra w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej [REDACTED] w bazach piśmiennictwa medycznego, z liczbami trafień.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Embase	Pubmed ¹⁾	Cochrane Library
#1	benralizumab OR Fasentra	1 162	356	200
#2	asthma	286 770	194 331	34 584
#3	economic OR pharmacoeconomic OR cost*	1 204 992	1 539 458	94 989
#4	#1 AND #2 AND #3	119	33	92)
Data wyszukiwania: 11 stycznia 2021 r.				

¹⁾ w bazie PubMed wszystkie hasła kwerendy wpisywano z określnikiem „[all]” (w pozostałych bazach – bez określników);

²⁾ wyniki szczegółowe w podbazach: *Cochrane Reviews*: 3, *Trials*: 6.

Analiz ekonomicznych oceniających rozpatrywaną technologię medyczną poszukiwano także w rekomendacjach refundacyjnych, raportach HTA i innych dokumentach publikowanych w serwisach internetowych następujących agencji HTA (data wyszukiwania: 11 stycznia 2021 r.): Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT); *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG); *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH); *European Network for Health Technology Assessment* (EUnetHTA); *Haute Autorite de Sante* (HAS); *Institute fur Qualitat und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG); *National Centre for Pharmacoeconomics* (NCPE); *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE); *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC); *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee* (PTAC) i *Scottish Medicines Consortium* (SMC). W celu identyfikacji dodatkowych referencji weryfikowano także treść systematycznych przeglądów analiz ekonomicznych, odnalezionych w bazach piśmiennictwa medycznego oraz przeprowadzono szybką kwerendę w wyszukiwarce *Google*.

3.2.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

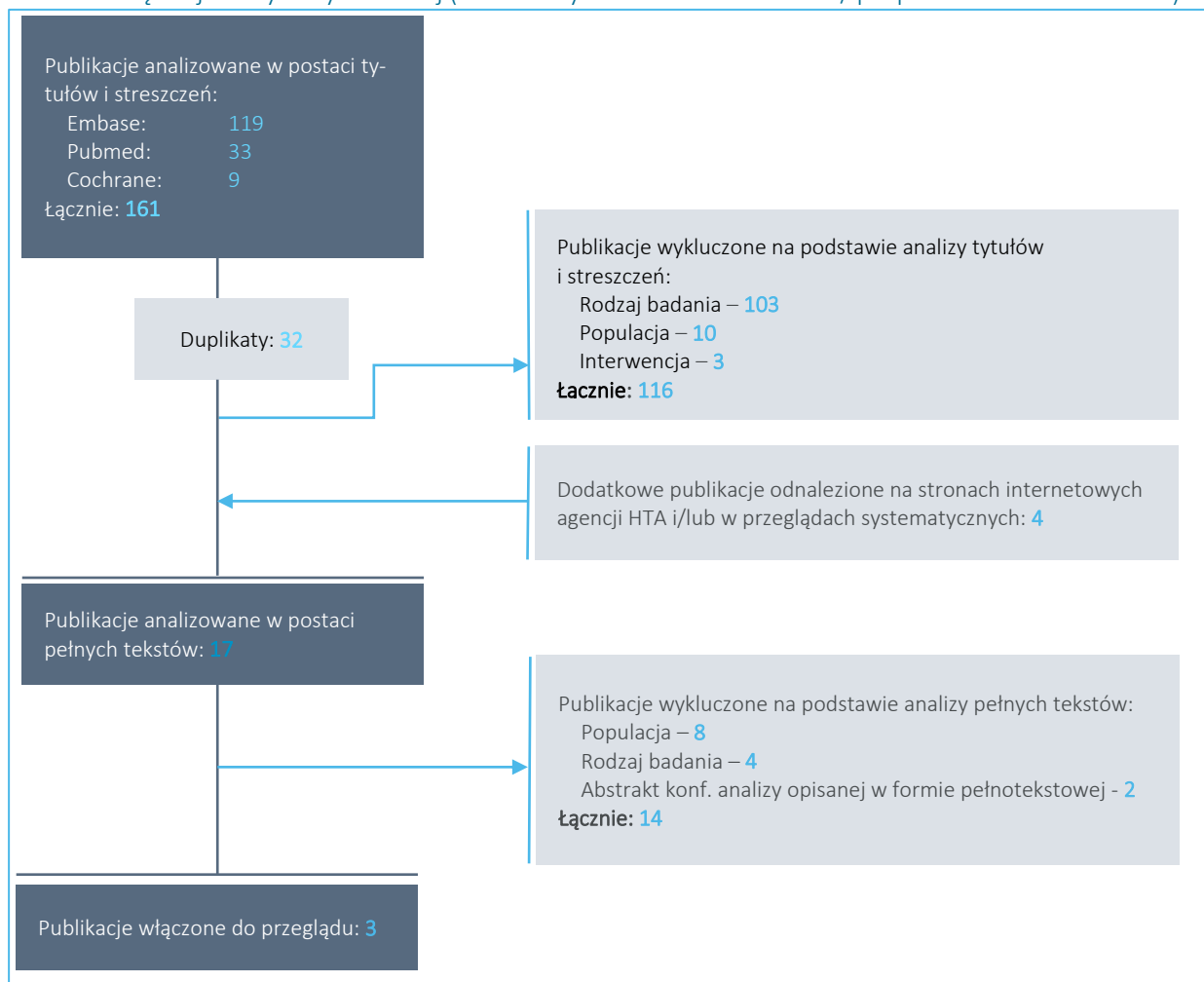
W bazach bibliograficznych zidentyfikowano łącznie **161 rekordów**, które poddano selekcji na podstawie tytułów i streszczeń; z tego 13 zakwalifikowano do etapu selekcji na podstawie pełnych tekstów publikacji. W innych źródłach (strony agencji HTA, przeglądy systematyczne analiz ekonomicznych) zidentyfikowano 4 dodatkowe prace, które również zakwalifikowano do etapu weryfikacji raportów pełnotekstowych. Łącznie w postaci pełnych tekstów przeanalizowano 17 prac, z których 8 wykluczono z przeglądu z uwagi na populację - zbyt szeroką ([REDACTED]) lub niewłaściwą ([REDACTED]); 4 – z uwagi na rodzaj badania (2 przeglądy analiz ekonomicznych, 1 retrospektywne badanie kosztów bez oceny wyników zdrowotnych, 1 badanie ankietowe badające m.in. opinie na temat efektywności kosztów leków); pozostałe 2 prace

były doniesieniami konferencyjnymi opisującymi wyniki analiz dostępnych także w postaci publikacji/raportów pełnotekstowych. Wyniki każdego z etapów wyszukiwania zaprezentowano także na diagramie (Wykres 1, str. 23).

Kryteria włączenia do przeglądu spełniły **3 analizy ekonomiczne**, przeprowadzone dla populacji chorych na ciężką, niekontrolowaną astmę eozynofilową, [REDACTED]: 2 analizy użyteczności (+/- efektywności) kosztów, porównujące benralizumab (stosowany jako terapia dodana do leczenia standardowego, z uwzględnieniem OCS) do samego leczenia standardowego (z uwzględnieniem OCS) – *Andersson 2020* i *CADTH 2018* oraz 1 analizę minimalizacji kosztów stosowania benralizumabu w porównaniu do mepolizumabu (obie terapie jako leczenie dodane do SoC, z uwzględnieniem OCS) – *SMC 2019*. W każdej z włączonych analiz ocena wyników klinicznych oparta była na badaniu RCT *ZONDA*, przeprowadzonym w populacji pacjentów przewlekle leczonych OCS, z liczbą eozynofili na poziomie ≥ 150 komórek / μl . Nie odnaleziono natomiast żadnej analizy dla poszukiwanej subpopulacji [REDACTED]

[REDACTED]; [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED].

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Fasentra w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej (liczba eozynofili we krwi 150-350 / μ l i przewlekłe leczenie OCS).



Analizy ekonomiczne opisane w publikacjach *CADTH 2018* i *SMC 2019* zostały opracowane na potrzeby oceny HTA z perspektywy płatników publicznych (odpowiednio Kanady i Szwecji) i przedłożone przez podmioty odpowiedzialne do weryfikacji agencji HTA; raport *CADTH 2018* zawiera zarówno wyniki pierwotnie przedstawionych oszacowań, jak i wyniki uzyskane po modyfikacji modelu przez agencję HTA, natomiast rekomendacja *SMC 2019* – wyłącznie wyniki pierwotne. Publikacja *Andersson 2020* przedstawia analizę z perspektywy społecznej oraz płatnika publicznego Szwecji, również finansowaną przez podmiot odpowiedzialny dla leku Fasentra.

Kluczowe cechy metodyki oraz podstawowe wyniki i wnioski z analiz włączonych do przeglądu zestawiono w tabeli.

Tabela 3. Przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych dla leku Fasentra w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej (liczba eozynofili we krwi 150-350 i przewlekłe leczenie OCS).

Źródło, kraj	Populacja	Porównanie	Metodyka	Koszty†	Wyniki zdrowotne†	Wyniki‡ i wnioski
Andersson 2020, Szwecja	Pacjenci z rozpoznaniem ciężkiej, niekontrolowanej astmy eozynofilowej, przewlekłe leczenie OCS, z liczbą eozynofili ≥ 150 komórek / μl [^]	<u>Interwencja:</u> BEN <u>Komparatory:</u> SoC+OCS Po 16. tyg. leczenie BEN kontynuowali wyłącznie pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie (<i>responder subset</i>); pozostali w ramieniu BEN otrzymywali SoC+OCS.	<u>Typ analizy:</u> CUA (QALY), CEA (LY) <u>Perspektywa:</u> społeczna i płatnika świadczeń zdrowotnych <u>Metoda modelowania:</u> model Markova oparty na kohorcie, cykle 4-tygodniowe <u>Stany w modelu:</u> brak zaostrzenia (codzienne objawy astmy), zaostrzenie, zgon <u>Horizont:</u> dożywotni <u>Dyskontowanie:</u> 3%- koszty i wyniki zdrowotne <u>Źródła danych klinicznych:</u> główne- RCT <i>ZONDA</i> , uzupełniająco RCTs <i>SIROCCO</i> i <i>CALIMA</i> <u>Źródła wag użyteczności:</u> RCT <i>ZONDA</i> (wyniki oceny QoL w kwestionariuszu AQLQ konwertowane na użyteczności w EQ-5D na podst. opublikowanego algorytmu); u chorych, którzy przerwali stosowanie OCS (od 28 tyg. w ramieniu BEN) – RCTs <i>SIROCCO</i> i <i>CALIMA</i> ; inne, opublikowane źródła (<i>Lloyd 2007, Sullivan 2011</i>) <u>Próg opłacalności:</u> 514 tys. SEK (47 815 €**) / QALY [roczne PKB Szwecji <i>per capita</i> - próg bardzo wysokiej opłacalności]	<u>Perspektywa społeczna:</u> BEN: 2 789 163 SEK SoC+OCS: 2 300 421 SEK Δ : 488 742 SEK (45 467 €) <u>Perspektywa płatnika:</u> BEN: 1 140 488 SEK (106 098 €) SoC+OCS: 519 697 SEK (48 347 €) Δ^* : 620 791 SEK (57 751 €)	<u>QALY:</u> BEN: 14,42 SoC+OCS: 13,09 Δ : 1,33 <u>LY:</u> BEN: 20,67 SoC+OCS: 20,56 Δ : 0,11	<u>Perspektywa społeczna:</u> 366 855 SEK (34 127 €) / QALY 4 604 288 SEK / LY <u>Perspektywa płatnika:</u> 465 972 SEK (43 349 €) / QALY <u>Analiza wrażliwości:</u> Prawdopodobieństwo opłacalności: wysokie (86%) <u>Wnioski autorów:</u> w wyselekcjonowanej populacji chorych na ciężką astmę eozynofilową, wymagających przewlekłego, regularnego stosowania OCS, zastosowanie BEN jest z wysokim prawdopodobieństwem efektywne kosztowo w porównaniu z SoC+OCS
CADTH 2018, Kanada	Dorośli chorzy na ciężką, niekontrolowaną astmę eozynofilową, przewlekłe leczenie OCS, z liczbą eozynofili ≥ 150 komórek / μl (wariant analizy: <i>Case 2</i>)††	<u>Interwencja:</u> BEN+SoC <u>Komparator:</u> SoC W modelu wnioskodawcy przyjęto założenie, że pacjenci, u których osiągnięto odpowiedź,	<u>Typ analizy:</u> CUA (QALY) <u>Perspektywa:</u> płatnika świadczeń zdrowotnych <u>Metoda modelowania:</u> model Markova, cykle 28-dniowe <u>Stany w modelu:</u> codzienne objawy astmy u chorych leczonych lekiem biologicznym + SoC, codzienne objawy astmy u chorych leczonych SoC, zaostrzenie (ze stanami tunelowymi odpowiadającymi rodzajowi zaostrzenia), zgon <u>Horizont:</u> dożywotni (ok. 50 lat)	<u>Analiza wnioskodawcy:</u> BEN+SoC: 187 886 CAD SoC: 98 813 CAD Δ : 89 073 CAD <u>Po modyfikacji przez CADTH:</u> Δ : 83 838 CAD	<u>Analiza wnioskodawcy (QALY):</u> BEN+SoC: 18,183 SoC: 16,073 Δ : 2,110 <u>Po modyfikacji przez CADTH (QALY):</u> Δ : 1,348	<u>Analiza wnioskodawcy:</u> 42 223 CAD / QALY Prawdopodobieństwo opłacalności: 72% <u>Po modyfikacji przez CADTH:</u> 62 209 CAD / QALY <u>Wnioski CADTH:</u> głównym ograniczeniem modelu jest brak możliwości przeprowadzenia analizy

Źródło, kraj	Populacja	Porównanie	Metodyka	Koszty†	Wyniki zdrowotne†	Wyniki‡ i wnioski
		tj. ≥ 50% redukcję dawki OCS, nie kontynuując leczenia BEN. Założenie to zostało zmienione w ramach weryfikacji modelu przez CADTH.	<u>Dyskontowanie</u> : 1,5%- koszty i wyniki zdrowotne <u>Źródła danych klinicznych</u> : RCT ZONDA i inne opublikowane źródła- uzupełniająco <u>Źródła wag użyteczności</u> : RCT ZONDA (wyniki oceny QoL w kwestionariuszu AQLQ konwertowane na użyteczności w EQ-5D na podst. opublikowanego algorytmu) i inne opublikowane źródła (<i>Lloyd 2007, Sullivan 2011</i>) <u>Próg opłacalności</u> : 50 tys. CAD / QALY			uwzględniającej sekwencyjne leczenie dostępnymi lekami biologicznymi, redukcja ceny BEN wymagana do osiągnięcia efektywności kosztów w populacji chorych przewlekle leczonych OCS wynosi 15%
SMC 2019, Szkocja	Pacjenci z rozpoznaniem ciężkiej astmy eozynofilowej, niekontrolowanej pomimo stosowania ICS w wysokich dawkach i długodziałających β2-mimetyków, z liczbą eozynofili ≥ 150 komórek / μl, leczonych przewlekle OCS w ciągu 6 ostatnich miesięcy‡	<u>Interwencja</u> : BEN <u>Komparator</u> : MEPO	<u>Typ analizy</u> : CMA <u>Perspektywa</u> : płatnika świadczeń zdrowotnych <u>Metoda modelowania</u> : nd <u>Stany w modelu</u> : nd <u>Horyzont</u> : 5 lat <u>Dyskontowanie</u> : bd <u>Źródła danych klinicznych</u> : porównanie pośrednie typu MAIC, z uwzględnieniem RCTs ZONDA (BEN vs placebo) i SIRIUS (MEPO vs placebo) <u>Źródła wag użyteczności</u> : nd <u>Próg opłacalności</u> : nd	<u>Analiza wnioskodawcy</u> : BEN: 63 681 £ MEPO: 55 815 £ Δ: 7 866 £	Wg SMC wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do redukcji dawek OCS należy interpretować z ostrożnością^^, niemniej wnioskowanie na podst. CMA uznano za zasadne	<u>Analiza wnioskodawcy</u> : 7 866 £ <u>Wnioski SMC</u> : pomimo ograniczeń przedstawionych porównań pośrednich analizę ekonomiczną uznano za adekwatną; zaakceptowano refundację BEN we wnioskowanym wskazaniu

* obliczenia własne;

** wszystkie koszty podane w Euro (€) zostały przeliczone przez autorów ze szwedzkiej Korony (SEK) wg kursu Europejskiego Banku Centralnego z 2018 roku: 1 € = 10,75 SEK;

† podano wyniki wariantów podstawowych (ang. *base case*) prezentowanych analiz;

†† całość analizy ekonomicznej obejmowała 4 warianty podstawowe, w tym 3 w populacji mieszanej pod względem przewlekłego stosowania OCS (21% pacjentów przewlekle stosujących OCS) – BEN+SoC vs SoC, mepolizumab i omalizumab (odpowiednio *Case 1, 3 i 4*) i 1 w populacji chorych leczonych przewlekle OCS (100% pacjentów przewlekle stosujących OCS) – BEN+SoC vs SoC; w przeglądzie własnym uwzględniono wyłącznie *Case 2*;

‡ ICUR, ICER lub koszt inkrementalny, w zależności od typu analizy;

‡‡ wnioskowana populacja, dla której przedłożono analizę ekonomiczną była zdefiniowana szerzej, ale do przeglądu własnego włączono wyniki i wnioski odnoszące się do subpopulacji odpowiadającej populacji RCT ZONDA (tj. pacjentów z liczbą eozynofili ≥ 150 komórek / μl, leczonych przewlekle OCS w ciągu 6 ostatnich miesięcy);

^ w definicji populacji analizy nie zdefiniowano progowej liczby eozynofili we krwi, ale kluczowe parametry kliniczne modelu zaczerpnięto z badania ZONDA, do którego kwalifikowano pacjentów z liczbą eozynofili we krwi na poziomie ≥150 komórek/μl;

^^ z uwagi na zmniejszenie liczebności próby badania ZONDA w wyniku dopasowania (MAIC).

Obie analizy użyteczności kosztów (*CADTH 2018* i *Andersson 2020*; w pracy *Andersson 2020* – także efektywności kosztów) były oparte na modelach Markowa o zbliżonej strukturze i założeniach, a kluczowe wyniki kliniczne zaczerpnięto z badania z randomizacją *ZONDA*. W obu modelach wyróżniono stany braku zaostrzenia (codzienne objawy astmy), zaostrzenie i zgon, przy czym w modelu *CADTH 2018* wyodrębniono stan braku zaostrzenia u pacjentów leczonych BEN i stan braku zaostrzenia u pacjentów leczonych SoC. W obu modelach przyjęto dożywotni horyzont czasowy i stopę dyskonta jednakową dla kosztów i wyników zdrowotnych, wyższą w pracy *Andersson 2020* (3% vs 1,5%). Głównymi źródłami wag użyteczności w obu modelach były: badanie *ZONDA* (wyniki oceny QoL w kwestionariuszu AQLQ w RCT *ZONDA* konwertowane na użyteczności w EQ-5D na podstawie opublikowanego algorytmu) oraz publikacje opisujące dekrementy użyteczności związane z zaostrzeniami astmy (*Lloyd 2007*) oraz odległymi działaniami niepożądanymi przewlekłego stosowania OCS (*Sullivan 2011*). Jedną z istotnych różnic pomiędzy omawianymi modelami było natomiast założenie dotyczące kontynuacji/dyskontynuacji leczenia benralizumabem w przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie w postaci zakładanej redukcji dawki OCS: w analizie *Andersson 2020* uzyskanie odpowiedzi w 16 tygodniu leczenia prowadziło do kontynuacji leczenia benralizumabem, podczas gdy brak odpowiedzi – do przerwania leczenia biologicznego; z kolei w analizie przedłożonej do *CADTH* pacjenci, u których osiągnięto odpowiedź w postaci $\geq 50\%$ redukcji dawki OCS nie kontynuowali leczenia benralizumabem, niemniej założenie to zostało zakwestionowane i zmodyfikowane przez *CADTH*.

W wynikach obu omówionych analiz użyteczności kosztów benralizumab był terapią skuteczniejszą i bardziej kosztowną od leczenia standardowego, bez udziału leków biologicznych. Liczba dodatkowych jednostek QALY, uzyskanych w wyniku dodania benralizumabu do leczenia standardowego, wyniosła od 1,33 w analizie *Andersson 2020* (zbliżoną wartość uzyskano też w modelu zmodyfikowanym przez *CADTH*: 1,348) do 2,11 w pierwotnym modelu złożonym do *CADTH*. W analizie *Andersson 2020* podstawowa wartość ICUR, wynosząca 465 972 SEK (43 349 €) / QALY z perspektywy płatnika i 366 855 SEK (34 127 €) / QALY z perspektywy społecznej, była niższa od przyjętego progu opłacalności w wysokości PKB *per capita* Szwecji (514 tys. SEK = 47 815 €), co oznacza bardzo wysoką opłacalność benralizumabu w rozważanej populacji chorych przewlekle leczonych OCS. W analizie przedłożonej do *CADTH* podstawowa wartość ICUR również była niższa od progu opłacalności przyjmowanego w Kanadzie (42 223 vs 50 tys. CAD / QALY), natomiast po modyfikacji modelu ekonomicznego przez *CADTH* – nieznacznie przekroczyła wartość progową (62 209 CAD / QALY). Obie omawiane analizy wskazują jednak na wysokie prawdopodobieństwo opłacalności rozpatrywanej technologii medycznej - prawdopodobieństwo

optymalności wynosiło 86% i 72%, odpowiednio w analizach *Andersson 2020* i analizie złożonej do CADTH (nie podano wyników PSA po modyfikacji modelu przez CADTH).

W Szkocji efektywność kosztów benralizumabu oceniano w warunkach dostępności dla pacjentów w rozważanej populacji innego leku biologicznego – mepolizumabu (*SMC 2019*). Przedstawione przez podmiot odpowiedzialny porównanie pośrednie (analiza MAIC z uwzględnieniem badań *ZONDA* i *SIRIUS*), pomimo szeregu ograniczeń wskazanych w toku weryfikacji przez *SMC*, dostarczyło dowodów wystarczających do uznania benralizumabu za terapię o efektywności klinicznej porównywalnej do mepolizumabu. Wobec tego za adekwatną uznano analizę ekonomiczną przeprowadzoną techniką minimalizacji kosztów. Analizę przeprowadzono w horyzoncie 5 lat, z uwzględnieniem kosztów leków i podania leków oraz monitorowania. W obliczeniach uwzględniono różnice pomiędzy porównywanymi lekami, polegające na braku konieczności rozcieńczania benralizumabu przed podaniem (w przeciwieństwie do mepolizumabu) oraz mniejszą częstość podawania benralizumabu. W podstawowym wariancie przedstawionej analizy koszt terapii benralizumabem był o 7 866 £ wyższy od kosztu leczenia mepolizumabem. Agencja *SMC* uznała analizę ekonomiczną za odpowiednią (pomimo wskazywanych ograniczeń porównania pośredniego), a refundacja benralizumabu w Szkocji została zaakceptowana we wnioskowanym wskazaniu, w tym w subpopulacji chorych przewlekłe leczonych OCS i liczbą eozynofili ≥ 150 komórek / μl .

4 Metodyka analizy ekonomicznej

4.1 Strategia analityczna

Ocenę ekonomiczną produktu leczniczego Fasentra wykonano w oparciu o globalny model farmakoekonomiczny skonstruowany w programie Microsoft Excel®), udostępniony przez Wnioskodawcę z przeznaczeniem do adaptacji do warunków polskich. Zachowując strukturę oraz podstawowe założenia modelu centralnego, w analizie uwzględniono polską praktykę kliniczną związaną z leczeniem ciężkiej astmy eozynofilowej, w tym polskie dane dotyczące zużycia zasobów oraz koszty jednostkowe leków i świadczeń. Na potrzeby adaptacji wykonano także systematyczne wyszukiwanie danych dotyczących użyteczności stanów zdrowotnych zdefiniowanych w modelu.

Analiza kosztów-użyteczności zawiera analizę podstawową oraz deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu. Szczegółowy opis przyjętych założeń, struktury modelu i jego parametrów znajduje się w kolejnych podrozdziałach.

W przypadku porównania z omalizumabem, przeprowadzono dodatkowe porównanie w formie analizy minimalizacji-kosztów, którego opis przedstawiono w Załączniku 12.2 (str. 96).

Wykorzystany model ścieżki leczenia pacjenta oraz analiza ekonomiczna spełniają polskie wytyczne przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 2016*),
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (*MZ 08/01/2021*).

4.2 Technika analityczna

Ze względu na wpływ rozważanego problemu zdrowotnego na jakość i długość życia chorych oraz istotne różnice w skuteczności klinicznej między ocenianą interwencją a leczeniem standardowym (SoC), za najbardziej odpowiednią technikę analityczną w ocenie ekonomicznej benralizumabu w porównaniu z SoC uznano analizę kosztów-użyteczności.

Podstawową miarę wyników zdrowotnych w analizie kosztów-użyteczności stanowiły lata życia skorygowane o jakość (QALY, z ang. *Quality-Adjusted Life Years*). Wynik analizy ekonomicznej przedstawiono

w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności ICUR, interpretowanego jako koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) wynikający z zastosowania ocenianej interwencji zamiast komparatora. Dodatkową miarą efektu zdrowotnego, rozważaną w ramach analizy kosztów-efektywności, stanowiły zyskane lata życia (LYG, z ang. *Life Years Gained*) oraz liczba unikniętych epizodów zaostrzeń choroby.

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono analizę progową, w ramach której obliczono cenę zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego Fasentra, dla której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy ustawowej wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce. Zgodnie z ustalonym dla Polski progiem kosztowej efektywności dla technologii, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Aktualnie obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 155 514 zł (*GUS 30/10/2020*).

W ramach badań RCT (*SIROCCO, CALIMA, ANDHI, ZONDA*) dokonano bezpośredniego porównania ocenianej interwencji (benralizumab + SoC) z przyjętym w analizie komparatorem (placebo + SoC). Badania te wykazały istotne statystycznie różnice w skuteczności porównywanych interwencji, na korzyść benralizumabu (*AKL Fasentra 2021*). Nie zachodzą zatem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji. W konsekwencji, w analizie nie przeprowadzono kalkulacji i obliczeń, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (*MZ 08/01/2021*).

4.3 Perspektywa analizy

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (*MZ 08/01/2021*), analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia. W konsekwencji uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne związane z rozważanym problemem zdrowotnym, ponoszone przez NFZ na leczenie pacjentów z astmą eozynofilową o ciężkim przebiegu.

Na etapie identyfikacji kosztów stwierdzono, że koszty świadczeniobiorców związane z leczeniem ciężkiej astmy eozynofilowej ponoszone w trakcie terapii benralizumabem są znikome w stosunku do kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego, a w szczególności, w związku z refundacją benralizumabu

w ramach programu lekowego, pacjent nie dopłaca do terapii z jego wykorzystaniem. Uzasadnia to zatem pominięcie perspektywy świadczeniobiorców w analizie ekonomicznej, a także uznanie perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjentów) za tożsamą do przyjętej w analizie perspektywy płatnika.

4.4 Horyzont czasowy

Ponieważ w przypadku rozważanej technologii medycznej wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorych, w analizie przyjęto – zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016) – dożywotni horyzont czasowy. Kohorta pacjentów w modelu rozpoczyna leczenie w wieku średnio 54 lat. Uznano zatem, że 46 letni horyzont czasowy, na końcu którego kohorta pacjentów kończy wiek 100 lat, jest wystarczający pełnej do oceny konsekwencji zdrowotnych oraz kosztowych związanych z leczeniem ciężkiej astmy eozynofilowej.

4.5 Długość cyklu modelu

W modelu przyjęto cykl o długości czterech tygodni. Długość cyklu ustalono w oparciu o schemat dawkowania benralizumabu, który przez pierwsze trzy cykle leczenia podawany jest raz na 4 tygodnie, a następnie, począwszy od czwartej dawki podawany jest w odstępach 8 tygodniowych. Długość cyklu pokrywa się również ze średnim czasem trwania obniżenia jakości życia pacjenta w momencie wystąpienia u niego zaostrzenia choroby (Lloyd 2007).

W modelu zastosowano standardową dla modeli HTA korektę połowy cyklu dla kosztów i efektów, mającą na celu uwzględnienie faktu, że poszczególne zdarzenia (takie jak np. epizod zaostrzenia objawów choroby) mogą zachodzić w dowolnym momencie cyklu, a nie jedynie na jego początku lub końcu.

4.6 Dyskontowanie

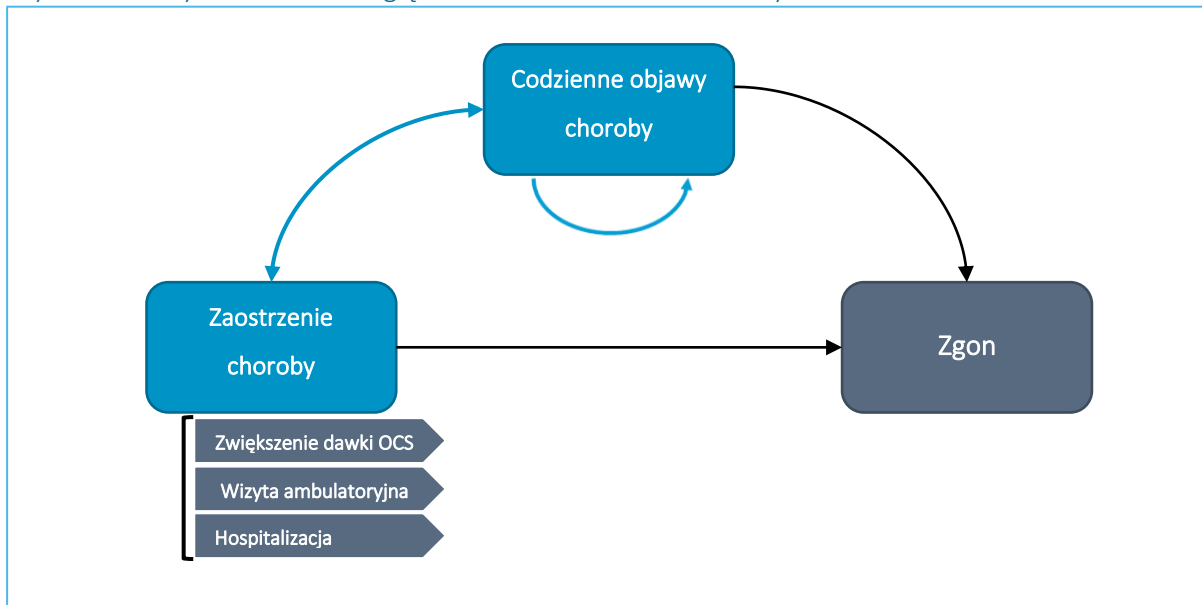
W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% rocznie dla kosztów i 3,5% rocznie dla wyników zdrowotnych, zgodnie z zaleceniami AOTMiT (AOTMiT 2016). W analizie wrażliwości testowano również wariant, w którym nie uwzględniono dyskontowania w modelu ekonomicznym.

4.7 Schemat modelu

Pacjenci z ciężką niekontrolowaną astmą doświadczają zmieniających się z dnia na dzień objawów, przerwanych okresami bezobjawowymi oraz epizodami zaostrzeń choroby, z których te ostatnie

charakteryzują się przejściowym i w dużej mierze odwracalnym pogorszeniem objawów i związanym z tym wykorzystaniem zasobów opieki zdrowotnej. Biorąc pod uwagę cykliczny charakter choroby, za najbardziej odpowiednią dla modelu uznano strukturę Markowa, w której przeżycie pacjenta rozdziela się pomiędzy predefiniowane stany zdrowotne, pomiędzy którymi określa się cykliczne prawdopodobieństwa przejścia, zgodnie z którym pacjenta może się przemieszczać z jednego stanu do drugiego. Podstawowe stany modelu i kierunki przepływu kohorty pomiędzy nimi przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 2. Stany zdrowotne uwzględnione w modelu ekonomicznym.

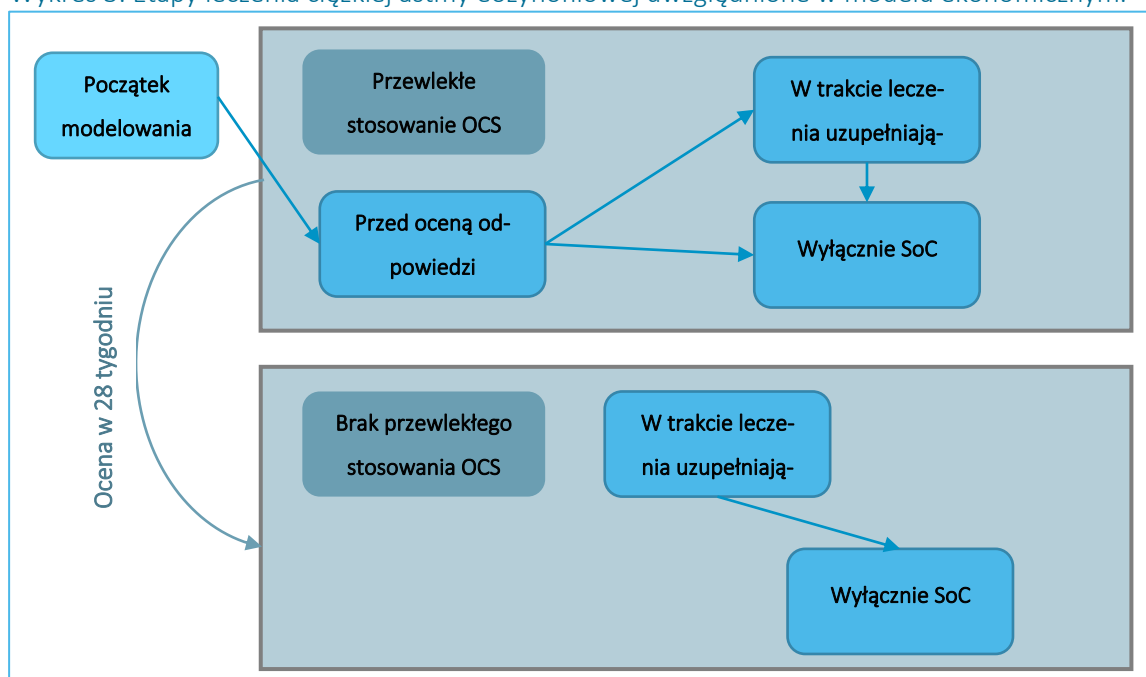


Kohorta w modelu globalnym została w momencie włączenia do leczenia podzielona na dwie kategorie, ze względu na przewlekłe stosowanie doustnych kortykosteroidów lub jego brak (OCS, z ang. *Oral Corticosteroids*) na początku badania. [REDACTED]

[REDACTED]

W modelu uwzględniono również odrębnie w ramieniu benralizumabu okres przed oceną odpowiedzi na leczenie oraz po ocenie odpowiedzi. Założono, że pacjenci, którzy nie uzyskali wystarczającej odpowiedzi na leczenie po pierwszej dawce benralizumabu (ocena odpowiedzi w 8 tygodniu od rozpoczęcia leczenia), nie kontynuują dalszego leczenia (przechodzą na leczenie wyłącznie SoC). Oprócz tego mogą oni przerwać leczenie w każdym innym cyklu modelu, zgodnie z predefiniowanym tempem dyskontynuacji. Kolejne etapy leczenia uwzględnione w modelu przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 3. Etapy leczenia ciężkiej astmy eozynofilowej uwzględnione w modelu ekonomicznym.



Zakłada się, że pacjenci, którzy zaprzestają stosowania benralizumabu z powodu wyczerpania organizmu lub braku odpowiedzi na leczenie (przechodząc tym samym do stanu „Wyłącznie SoC”), nadal otrzymują opiekę i leczenie standardowe. Przypisano im zatem wartości użyteczności stanów zdrowia, koszty oraz efekty zdrowotne równe tym w ramieniu SoC. W każdym z podzbiorów populacji pacjenci mogą doświadczyć zaostrzenia lub śmiertelności (w wyniku zaostrzeń astmy lub innych przyczyn), przechodząc do innego stanu zdrowia. Pacjenci poruszają się między stanami „Codzienne objawy choroby” (brak zaostrzeń), „Zaostrzenie choroby” i „Zgon” (stan terminalny) zgodnie z prawdopodobieństwami przejścia specyficznymi dla danego cyklu. Roczną częstotliwość zaostrzeń i wartości użyteczności u pacjentów w trakcie leczenia przyjęto na podstawie danych z badań klinicznych dla każdej ze zdefiniowanych w modelu podgrup pacjentów (określonych przez etap leczenia). Wykorzystanie dostępnych z badań klinicznych wartości użyteczności pozwoliło na precyzyjne określenie różnic w zakresie jakości życia pomiędzy

ocenianymi interwencjami na każdym etapie leczenia. Jak pokazano na [Wykres 2](#), na każdym etapie leczenia kohorta rozdzielona jest pomiędzy trzy odrębne stany zdrowotne:

- **Codziennie objawy choroby** (brak zaostrzeń) – podstawowy stan zdrowia, w którym pacjent doświadcza codziennych objawy astmy, ale bez aktywnych zaostrzeń. Naliczane w tym stanie koszty oraz wartości użyteczności zależą od tego czy pacjent jest w trakcie aktywnego leczenia uzupełniającego oraz tego czy jest on poddawany leczeniu OCS,
- **Zaostrzenie choroby** - pacjenci przechodzą do tego stanu, jeśli doświadczają zaostrzenia. Przyjęta definicja zaostrzenia jest zgodna z określoną na potrzeby badań klinicznych benralizumabu. Mianowicie są to epizody pogorszenia stanu zdrowotnego chorego, prowadzące do któregokolwiek z poniższych:
 - **Zwiększenie dawki OCS:** konieczność zastosowanie kortykosteroidów (lub tymczasowe zwiększenie dawki stabilnej OCS) przez co najmniej 3 dni. Uważa się, że pojedyncza dawka kortykosteroidów do wstrzyknięć w postaci jest równoważna 3-dniowej terapii ogólnoustrojowej kortykosteroidami,
 - **Wizyta ambulatoryjna:** pilna wizyta terapeutyczna (zdefiniowana jako ocena i leczenie przez około 24 godziny na oddziale ratunkowym lub w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej) z powodu astmy, wymagająca również zwiększenia dawki kortykosteroidów (jak powyżej).
 - **Hospitalizacja:** zdefiniowana jako przyjęcie do placówki szpitalnej i / lub ocena i leczenie w placówce opieki zdrowotnej przez ≥ 24 godziny z powodu astmy,
- **Zgon** – stan terminalny.

Czas trwania epizodu zaostrzenia choroby określono na podstawie czasu trwania obniżenia jakości życia (QoL, z ang. *Quality of Life*), jakiego doświadczali pacjenci podczas epizodów zaostrzeń odnotowanych w badaniach klinicznych dotyczących benralizumabu. Według protokołu, w badaniach klinicznych benralizumabu początek zaostrzenia definiowano jako moment rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów (w przypadku gdy pacjent nie stosował ich przewlekłe), datę rozpoczęcia czasowego zwiększenia stabilnej dawki podstawowej OCS lub datę rozpoczęcia przyjęcia do szpitala, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej. Moment zakończenia epizodu określano natomiast jako ostatni dzień stosowania kortykosteroidów lub ostatni dzień tymczasowego zwiększenia stabilnej dawki podstawowej OCS lub datę wypisu ze szpitala, w zależności od tego, co nastąpiło później. Zdefiniowany w protokole czas trwania zaostrzeń zgłaszanych w badaniach klinicznych z benralizumabem był krótszy w porównaniu z obserwowanymi wcześniej dla innych leków biologicznych, a także krótszy od okresu, w którym u pacjentów

utrzymywało się obniżenie jakości życia związane z zaostrzeniem objawów astmy. Średni czas trwania epizodu według definicji klinicznej oraz czasu obniżenia QoL przedstawia Tabela 4.

Tabela 4. Średni czas trwania epizodów zaostrzenia choroby w badaniach klinicznych dla benralizumabu.

Rodzaj zaostrzenia	Średni czas trwania epizodu według definicji klinicznej	Średni czas trwania epizodu według obserwacji obniżenia QoL
Zwiększenie dawki OCS	7,68 dni	około 7 tygodni
Wizyta ambulatoryjna	7,52 dni	około 9 tygodni
Hospitalizacja	16,15 dni	około 10 tygodni

Średni czas trwania zaostrzenia przyjęto w analizie za równy 4 tygodnie (jeden cykl modelu). Jest to konserwatywne założenie w obliczu tego, że czas trwania wpływu zaostrzenia na jakość życia w badaniach wynosi od około 7 do 10 tygodni. Uwzględniono w ten sposób jedynie okres największego obniżenia QoL, który obserwowany jest w pierwszych czterech tygodniach epizodu zaostrzenia. Takie założenie jest również spójne z dotychczas publikowanymi oszacowaniami – przykładowo badanie *Lloyd 2007* uznaje właśnie okres 4-tygodniowy za przeciętny czas trwania epizodu zaostrzenia.

Śmiertelność modelowano na podstawie tablic średniego trwania życia w Polsce (*GUS 2020*) oraz prawdopodobieństw zgonu w trakcie epizodu zaostrzenia choroby (szczegóły przedstawiono w Rozdziale 5.2.4, str. 39).

Modelowanie przeprowadzono na poziomie kohortowym, co oznacza, że chorzy w obrębie wspólnego stanu zdrowotnego stanowią homogeniczną kohortę o jednakowej charakterystyce klinicznej, cyklicznych kosztach i wynikach zdrowotnych. Do zdefiniowanych stanów zdrowotnych przypisano cykliczne koszty oraz użyteczności, na podstawie których wyznaczono poszczególne wartości ocenianych w analizie punktów końcowych.

5 Parametry modelu (danej wejściowe do modelu)

W modelu kosztów-użyteczności benralizumabu można wyróżnić następujące kategorie parametrów wejściowych, szczegółowo opisane w kolejnych podrozdziałach analizy:

- Parametry związane z efektywnością kliniczną ocenianych interwencji:
 - Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie,
 - Częstotliwość występowania epizodów zaostrzeń choroby,
 - Tempo dyskontynuacji leczenia przez pacjentów,

- Śmiertelność,
- Użyteczności stanów zdrowia:
 - Użyteczność w okresie wolnym od zaostrzeń objawów choroby,
 - Obniżenie użyteczności wynikające z epizodów zaostrzeń,
 - Obniżenie użyteczności wynikające ze stosowania OCS (związane z powikłaniami astmy),
- Koszty i zużyte zasoby:
 - Koszty benralizumabu,
 - Koszty monitorowania i diagnostyki w programie lekowym,
 - Koszty administracji leczenia,
 - Koszty doustnych kortykosteroidów,
 - Koszty leczenia standardowego (pozostałe leki, wizyty ambulatoryjne, rehabilitacja),
 - Koszty związane z epizodami zaostrzeń,
 - Koszty leczenia powikłań astmy.

Dane źródłowe, metodykę obliczeń oraz wartości parametrów wejściowych modelu kosztów-użyteczności omówiono szczegółowo w kolejnych rozdziałach.

5.1 Charakterystyki wejściowe kohorty pacjentów

W modelu wykorzystano charakterystyki pacjentów z badań klinicznych dla benralizumabu, z podgrupy zgodnej z definicją populacji docelowej rozważanej w analizie [REDACTED]

[REDACTED]. Wykorzystane charakterystyki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Charakterystyki wejściowe kohorty pacjentów.

Charakterystyka	Badania SIROCCO/CALIMA	Badanie ANDHI	Badanie ZONDA	łącznie (średnia ważona)
Liczba pacjentów w ocenianej podgrupie	■	■	■	■
Średni wiek pacjenta [lat]	51,25	57,39	53,58	53,99
Odsetek kobiet	64,3%	62,0%	61,0%	62,6%

W modelu wykorzystano wartości łączne, wyznaczone jako średnia ważona wartości z poszczególnych badań, gdzie za wagi przyjęto liczebność rozważanej podgrupy pacjentów w danym badaniu.

5.2 Efektywność kliniczna

Ze względu na przyjętą w modelu strukturę modelu Markowa, głównymi parametrami są w nim prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy poszczególnymi stanami zdrowotnymi. Wyznaczono je w oparciu o wyniki badań klinicznych oceniających benralizumab (badania *SIROCCO*, *CALIMA*, *ANDHI*, *ZONDA*). Na potrzeby adaptacji modelu do warunków polskiego systemu ochrony zdrowia otrzymano od Wnioskodawcy dane odnośnie wyników powyższych badań z podgrupy zgodnej z rozważaną w analizie, co pozwoliło na wiarygodną ocenę efektywności klinicznej benralizumabu w populacji dotychczas nieobjętej obowiązującym programem lekowym.

Poszczególne składowe oceny wyników zdrowotnych omówiono w kolejnych podrozdziałach.

5.2.1 Odpowiedź na leczenie

Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie w trakcie oceny w 8 tygodniu jest jednym z kluczowych parametrów modelu. Decyduje on o tym, jaki odsetek kohorty pozostanie na aktywnym leczeniu uzupełniającym do standardowej opieki, gdyż w ramach modelu przyjęto założenie, że pacjenci nieuzyskujący zadowalającej odpowiedzi przerywają leczenie i do końca rozważanego horyzontu czasowego pozostają wyłącznie na leczeniu standardowym (SoC), co wiąże się z przypisaniem im wartości użyteczności, efektywności klinicznej oraz kosztów z ramienia komparatora.

Odsetki pacjentów, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie w trakcie oceny w 8 tygodniu od rozpoczęcia leczenia w poszczególnych badaniach klinicznych przedstawia poniższa tabela.

Tabela 6. Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenia benralizumabem.

	Badania SIROCCO/CALIMA	Badanie ANDHI	Badanie ZONDA	łącznie (średnia ważona)
Liczba pacjentów w ocenianej podgrupie	■	■	■	■
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie	■	■	■	■

W wariantcie podstawowym ■ pacjentów uzyskuje zadowalającą odpowiedź na leczenie i kontynuuje leczenie benralizumabem po wstępnej ocenie w 8 tygodniu leczenia.

W ramach modelowania uwzględniono również zaobserwowaną w badaniu *ZONDA* możliwość redukcji dawki ustnych kortykosteroidów. ■

[Redacted text block]

Dane dotyczące redukcji dawek ustnych kortykosteroidów zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 7. [Redacted title]

	Ramię benralizumabu	Ramię placebo (SoC)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

s.

5.2.2 Częstotliwość występowania zaostrzeń choroby

W badaniach klinicznych roczna częstotliwość występowania zaostrzeń choroby była wyznaczana przy pomocy następującego wzoru:

$$\text{Roczna częstotliwość zaostrzeń} = \frac{(365,25 \times \text{Całkowita liczba zaostrzeń})}{\text{Całkowity czas obserwacji [dni]}}$$

Wyróżniono trzy typy zaostrzeń, ze względu na rodzaj opieki zdrowotnej, którą otrzymał pacjent w trakcie epizodu zaostrzenia. Były to: zaostrzenia wymagające zwiększenia dawki OCS, zaostrzenia wymagające wizyty ambulatoryjnej oraz zaostrzenia wymagające hospitalizacji pacjenta. Odsetek poszczególnych typów zaostrzeń obliczono jako stosunek liczby zaobserwowanych zaostrzeń danego typu do całkowitej liczby zaobserwowanych zaostrzeń.

Do oceny włączono dane z podgrup z badań *SIROCCO/CALIMA* oraz *ANDHI* (brak danych dla badania *ZONDA*). Wykorzystane wartości są średnią ważoną liczebnością próby pacjentów, dla której dostępne były poszczególne dane w badaniu klinicznym.

Roczną częstotliwość zaostrzeń i udziały poszczególnych typów obliczono odrębnie dla ramienia benralizumabu i placebo, a także odrębnie dla etapu przed oceną odpowiedzi i po jej ocenie.

Fasenra (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [Redacted]

Powyższe dane zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 8. Dane dotyczące częstotliwości oraz podziału na kategorie zaostrzeń choroby.

Parametr	Wartość przed oceną odpowiedzi (w ramieniu benralizumabu)	Wartość u pacjentów z odpowiedzią (w ramieniu benralizumabu)	Wartość w ramieniu placebo
Roczna częstotliwość występowania zaostrzeń	■	■	■
Odsetek zaostrzeń wymagających zwiększenia dawki OCS	■	■	■
Odsetek zaostrzeń wymagających wizyty ambulatoryjnej	■	■	■
Odsetek zaostrzeń wymagających hospitalizacji	■	■	■

Prawdopodobieństwa przejścia użyte w modelu obliczono, przeliczając roczne wskaźniki częstotliwości zaostrzeń i śmiertelności na prawdopodobieństwo, że pacjent doświadczy zaostrzenia lub zgonu w określonym czasie cyklu (4 tygodnie) modelu Markowa. Częstotliwości są przeliczane na prawdopodobieństwa dla poszczególnych cykli przy użyciu poniższego wzoru:

$$\text{Prawdopodobieństwo zaostrzenia (4 tygodniowe)} = 1 - e^{\left(\frac{-\text{Roczna częstotliwość zaostrzeń} \times 52}{4}\right)}$$

Czterotygodniowe prawdopodobieństwa przejścia między stanem podstawowym (Codzienne objawy astmy) a stanem „Zaostrzenie choroby” dla benralizumabu i SoC przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami modelu w kolejnych etapach leczenia.

Prawdopodobieństwo przejścia z-> do	Przed oceną odpowiedzi (w ramieniu benralizumabu)		Pacjenci z odpowiedzią (w ramieniu benralizumabu)		Pacjenci leczeni wyłącznie standardową terapią (SoC)	
	Codzienne objawy astmy	Zaostrzenie choroby	Codzienne objawy astmy	Zaostrzenie choroby	Codzienne objawy astmy	Zaostrzenie choroby
Codzienne objawy astmy	■	■	■	■	■	■
Zaostrzenie choroby	■	■	■	■	■	■

5.2.3 Tempo dyskontynuacji leczenia

Potencjalne przerwanie leczenia benralizumabem odbywa na koniec każdego cyklu (tj. po zastosowaniu prawdopodobieństw z Tabela 9, str. 38) . Prawdopodobieństwo przerywania leczenia benralizumabem obliczono na podstawie odsetka pacjentów, którzy przegrali leczenia w trakcie badania ZONDA – dane

Fasenra (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych

te otrzymano od Wnioskodawcy. Prawdopodobieństwo to jest stosowane we wszystkich stanach modelu. Pacjenci, którzy zaprzestali leczenia przechodzą do podgrupy „Wyłącznie SoC” i naliczane są u nich koszty, użyteczności oraz efekty kliniczne, jak w ramieniu komparatora (placebo + SoC).

W trakcie badania ZONDA, w analizowanej podgrupie pacjentów zgodnej z wnioskowanym wskazaniem, [REDACTED] pacjentów przerwało terapię benralizumabem. [REDACTED]

5.2.4 Śmiertelność

W ramach oceny śmiertelności uwzględniono dwie składowe:

- śmiertelność ogólną zależną od średniego wieku kohorty pacjentów,
- śmiertelność powiązaną z zaostrzeniami astmy.

Śmiertelność ogólną oparto o tablice trwania życia w Polsce (aktualne na 2019 r.) publikowane przez Główny Urząd Statystyczny (*GUS 2020*). Roczne prawdopodobieństwa zgonu przeliczono na prawdopodobieństwa czterotygodniowe, które były aplikowane w każdym cyklu modelu, zgodnie ze średnim wiekiem kohorty w danym cyklu. Tablice wraz z przeliczony na cykl prawdopodobieństwem zgonu dołączono do analizy w ramach Załącznika 12.2 (str. 96).

Zgony z powodu zaostrzeń astmy obliczono na podstawie danych z publikacji *Roberts 2013*, *Watson 2007*, a także danych z raportu *National Review for Asthma Deaths (NRAD 2014)*. Przyjęte podejście do dostępnych danych pozwala odzwierciedlić zależność ryzyka zgonu zarówno od przebiegu zaostrzenia, jak również nieodłączną zależność ryzyka zgonu od przynależności pacjenta do danej grupy wiekowej. Przyjęto przy tym założenie, że śmiertelność związana z astmą może wystąpić tylko w ramach epizodu zaostrzenia. W przypadku zaostrzeń wymagających hospitalizacji pacjenta, model wykorzystuje dane dotyczące śmiertelności z publikacji *Watson 2007* w połączeniu z *Roberts 2013*, a dla zaostrzeń niewymagających hospitalizacji (tj. przypisanych do kategorii „Zwiększenie dawki OCS” lub „Wizyta ambulatoryjna”) z publikacji *Watson 2007* w połączeniu z informacjami z raportu *NRAD 2014*.

Badanie *Watson 2007* zawiera dane odnośnie śmiertelność w okresie pięciu lat, stratyfikowaną według wieku, w populacji pacjentów z ciężką astmą po przyjęciu do szpitala. W przypadku zaostrzeń

niewymagających hospitalizacji pacjenta, dane te połączone z odsetkami zgonów przypisanych do danej kategorii zaostrzenia według lokalizacji zgonu podanej w *NRAD 2014*. Wykorzystane dane przedstawiono w kolejnych dwóch tabelach.

Tabela 10. Prawdopodobieństwo zgonu w przypadku hospitalizacji związanej z zaostrzeniem astmy (*Watson 2007*).

Wiek pacjentów [lat]	Liczba zgonów poprzedzonych hospitalizacją pacjenta	Całkowita liczba hospitalizacji	Prawdopodobieństwo zgonu w przypadku hospitalizacji
0 – 11	8	8 222	0,00973
12 – 16	5	1 568	0,00319
17 – 44	36	9 407	0,00383
45 – 100	177	7 143	0,02478

Tabela 11. Odsetki zgonów dla poszczególnych typów zaostrzeń na podstawie lokalizacji zgonu (*NRAD 2014*).

Miejsce zgonu	Liczba zgonów	Przypisany typ zaostrzenia	Odsetek zgonów w danej kategorii
Dom	80	Zwiększenie dawki OCS	46,6%
Dom opieki	5		
Poza miejscem zamieszkania	4		
Inna lokalizacja	2		
Zawał serca przed przyjęciem do szpitala	45	Wizyta ambulatoryjna	23,1%
Zawał serca w trakcie hospitalizacji	59	Hospitalizacja	30,3%
łącznie	195	Wszystkie typy zaostrzeń	100,0%

Na podstawie powyższych danych wyznaczono prawdopodobieństwa zgonu w przypadku epizodów zaostrzeń niewymagających hospitalizacji pacjenta korzystając z zależności:

$$P(\text{Zgonu [wizyta ambulatoryjna]}) \times \frac{\text{Odsetek zaostrzeń[wizyta ambulatoryjna]}}{\text{Odsetek zgonów[wizyta ambulatoryjna]}}$$

$$= P(\text{Zgonu[Hospitalizacja]}) \times \frac{\text{Odsetek zaostrzeń[hospitalizacja]}}{\text{Odsetek zgonów[hospitalizacja]}}$$

Gdzie $P(\text{Zgonu}[x])$ oznacza prawdopodobieństwo zgonu w przypadku epizodu zaostrzenia przypisanego do kategorii x (nieznane dla „Zwiększenie dawki OCS” oraz „Wizyta ambulatoryjna”); $\text{Odsetek zaostrzeń}[x]$ oznacza całkowity odsetek zaostrzeń przypisanych do kategorii x spośród wszystkich zaostrzeń (dane zgrupowane z badań RCT III fazy dla benralizumabu), zaś $\text{Odsetek zgonów}[x]$ oznacza całkowity odsetek zgonów przypisanych do danej kategorii x , spośród wszystkich zgonów odnotowanych w raporcie *NRAD 2014*.

Dzięki znajomości prawdopodobieństwa zgonu w przypadku zaostrzenia wymagającego hospitalizacji pacjenta (na podstawie publikacji *Watson 2007*), korzystając z powyżej przedstawionej zależności, wyliczono prawdopodobieństwa zgonów dla pozostałych typów zaostrzeń astmy. Przykładowo prawdopodobieństwo zgonu w trakcie epizodu zaostrzeń przypisanego do kategorii „Zwiększenie dawki OCS” u pacjentów w grupie wiekowej 17–44 lat jest równe:

$$\begin{aligned}
 P(\text{Zgonu}[\text{zwiększenie dawki OCS}, 17 - 44]) &= \\
 &= P(\text{Zgonu}[\text{hospitalizacja}, 17 - 44]) \times \frac{\text{Odsetek zaostrzeń}[\text{hospitalizacja}]}{\text{Odsetek zgonów}[\text{hospitalizacja}]} \times \frac{\text{Odsetek zgonów}[\text{wizyta ambulatoryjna}]}{\text{Odsetek zaostrzeń}[\text{wizyta ambulatoryjna}]} = \\
 &= 0,00383 \times \frac{0,0729}{0,3026} \times \frac{0,4667}{0,8598} = 0,00501
 \end{aligned}$$

Analogicznie wyznaczono prawdopodobieństwa zgonu w pozostałych kategoriach wiekowych oraz dla zaostrzeń wiążących się z wizytą ambulatoryjną. W przypadku zaostrzeń wymagających hospitalizacji wykorzystano dane bezpośrednio z publikacji *Watson 2007*. Poniższa tabela podsumowuje wyznaczone w ten sposób prawdopodobieństwa zgonu.

Tabela 12. Prawdopodobieństwa zgonu w poszczególnych kategoriach wiekowych ze względu na przebieg zaostrzenia astmy.

Wiek pacjentów [lat]	Prawdopodobieństwo zgonu w przypadku zaostrzenia w kategorii „Zwiększenie dawki OCS”	Prawdopodobieństwo zgonu w przypadku zaostrzenia w kategorii „Wizyta ambulatoryjna”	Prawdopodobieństwo zgonu w przypadku zaostrzenia w kategorii „Hospitalizacja”
0- 11	0,00127	0,00804	0,00973
12- 16	0,00042	0,00264	0,00319
17- 44	0,00050	0,00316	0,00383
45- 100	0,00324	0,02047	0,02478

Ze względu na fakt, że kohorta pacjentów uwzględniona w modelu rozpoczyna terapię benralizumabem mając średnio 54 lata, powyższy podział na kategorie wiekowe jest niewystarczająco precyzyjny, gdyż w całym horyzoncie analizy korzysta on jedynie z danych dotyczących jednej grupy wiekowej. Przeprowadzony przez autorów modelu globalnego przegląd literatury pozwolił zidentyfikować publikację *Roberts 2013*, w której bardziej szczegółowo zbadano śmiertelność w grupie pacjentów w wieku 45 lat i starszych w warunkach zaostrzeń choroby wymagających hospitalizacji. Populację tego badania stanowili jednak ogólnie pacjenci z astmą, również w łagodnej postaci, co znacząco ogranicza sens bezpośredniego wykorzystania danych z tej publikacji. Można je jednak połączyć z wyznaczonymi wcześniej prawdopodobieństwami na podstawie *Watson 2007* i *NRAD 2014*, otrzymując w ten sposób dane dotyczące pacjentów z ciężką astmą w węższych przedziałach wiekowych.

Zamieszczona poniżej Tabela 13 przedstawia prawdopodobieństwa zgonu wyznaczone na podstawie badania *Roberts 2013*.

Tabela 13. Prawdopodobieństwo zgonu w przypadku hospitalizacji związanej z zaostrzeniem astmy (*Roberts 2013*).

Wiek pacjentów [lat]	Liczba zgonów poprzedzonych hospitalizacją pacjenta	Całkowita liczba hospitalizacji	Prawdopodobieństwo zgonu w przypadku hospitalizacji
18- 24	25	17 173	0,00146
25- 34	30	20 785	0,00144
35- 44	41	20 390	0,00201
45- 54	89	19 856	0,00448
55- 64	210	16 474	0,01275
65- 100	605	21 779	0,02778

Aby najlepiej modelować prawdopodobieństwa zgonu w populacji pacjentów z ciężką astmą, prawdopodobieństwo zgonu w przypadku hospitalizacji w grupie wiekowej 45 - 100 wyznaczone na podstawie publikacji *Watson 2007* skorygowano o względne współczynniki prawdopodobieństwa dla przedziałów wiekowych 45 - 55, 55 - 64 i 65 - 100, wyznaczone na podstawie *Roberts 2013*.

W ramach korekty założono, że wszystkie hospitalizacje związane z astmą równo dzielą się pomiędzy trzy kategorie wiekowe, aby zapewnić stratyfikowane wiekiem prawdopodobieństwo zgonu po przyjęciu do szpitala chorych na astmę z ciężką astmą (Tabela 5.18).

Tabela 14. Skorygowane prawdopodobieństwa zgonu w populacji pacjentów powyżej 45 roku życia.

Wiek pacjentów [lat]	Prawdopodobieństwo zgonu w przypadku hospitalizacji	Relatywne prawdopodobieństwo zgonu (w stosunku do grupy 45 - 64 lat)	Całkowita liczba hospitalizacji ¹⁾	Liczba zgonów poprzedzonych hospitalizacją pacjenta ²⁾	Prawdopodobieństwo zgonu w przypadku hospitalizacji
45 – 54	0,0045	1,00	2 381	18	0,00756
55 – 64	0,0127	2,82	2 381	51	0,02142
65 – 100	0,0278	6,18	2 381	108	0,04536

¹⁾ hospitalizacje w grupie 45 – 100 wyznaczone w badaniu *Watson 2007* (7 143 hospitalizacji) rozdzielono równomiernie pomiędzy poszczególne przedziały wiekowe;

²⁾ zgony odnotowane w grupie 45 – 100 w badaniu *Watson 2007* (177 zgonów) rozdzielono pomiędzy poszczególne przedziały wiekowe zgodnie z wyznaczonym relatywnym prawdopodobieństwem zgonu.

Prawdopodobieństwa zgonu związane z epizodami zaostrzenia objawów astmy wykorzystywane w modelu podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 15. Prawdopodobieństwa zgonu wykorzystane w modelu.

Wiek pacjentów[lat]	Prawdopodobieństwo zgonu	Źródło danych
Zwiększenie dawki OCS		
0 – 11	0,001272	<i>Watson 2007 + NRAD 2014</i>
12 – 16	0,000417	<i>Watson 2007 + NRAD 2014</i>
17 – 44	0,000501	<i>Watson 2007 + NRAD 2014</i>
45 – 100	0,003240	<i>Watson 2007 + NRAD 2014</i>
Wizyta ambulatoryjna		
0 – 11	0,008040	<i>Watson 2007 + NRAD 2014</i>
12 – 16	0,002636	<i>Watson 2007 + NRAD 2014</i>
17 – 44	0,003165	<i>Watson 2007 + NRAD 2014</i>
45 – 100	0,020475	<i>Watson 2007 + NRAD 2014</i>
Hospitalizacja		
0 – 11	0,00146	<i>Roberts 2013</i>
12 – 16	0,00144	<i>Roberts 2013</i>
17 – 44	0,00201	<i>Roberts 2013</i>
45 – 54	0,00756	<i>Watson 2007 + Roberts 2013</i>
55 – 64	0,02142	<i>Watson 2007 + Roberts 2013</i>
65 – 100	0,04536	<i>Watson 2007 + Roberts 2013</i>

Powyższe prawdopodobieństwa zastosowano do kohorty w stanach zaostrenia objawów w każdym cyklu, proporcjonalnie do odsetków każdego z poszczególnych typów zaostreń.

5.3 Użyteczności stanów zdrowia

W celu obliczenia lat życia skorygowanych o jakość (QALY, z ang. *Quality-Adjusted Life Years*), stanowiących główną miarę efektów zdrowotnych w analizie kosztów-użyteczności, zdefiniowanym w modelu

stanom zdrowotnym przyporządkowano wartości użyteczności stanów zdrowia, związane z jakością życia (HRQoL, z ang. *Health-Related Quality of Life*) dla następujących stanów zdrowotnych:

- Codzienne objawy choroby – stan, w którym u pacjentów nie występują zaostrzenia astmy,
- Zaostrzenie choroby – stan, w którym pacjenci przechodzą epizod zaostrzenia objawów. Wyróżniono w nim trzy kategorie zaostrzeń, którym przypisano oddzielne wartości użyteczności:
 - Zaostrzenie wymagające zwiększenia dawki OCS,
 - Zaostrzenie wymagające wizyty ambulatoryjnej,
 - Zaostrzenie wymagające hospitalizacji,
- Zgon.

Dodatkowo, HRQoL różnicowano ze względu na przewlekłe stosowanie doustnych kortykosteroidów – pacjentom, którzy je stosują naliczono dodatkowe obniżenie użyteczności związane z występowaniem u części z nich jednostek chorobowych wywołanych przez długotrwałe przyjmowanie OCS.

W stanie „Codzienne objawy choroby” przyjęto różne wartości użyteczności w okresie przed oceną odpowiedzi i po jej ocenie. Wartość użyteczności różnicowano także ze względu na przyjmowane leczenie (benralizumab + SoC vs. wyłącznie SoC).

5.3.1 Przegląd systematyczny użyteczności

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz farmakoekonomicznych, określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. (*MZ 08/01/2021*), przeprowadzono systematyczny przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby w bazach informacji medycznych Medline (przez PubMed) oraz Embase®. Poszukiwano w pierwszej kolejności użyteczności wyznaczonych w oparciu o kwestionariusz EQ-5D, ponieważ użyteczności wyznaczone z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D są zalecane przez polskie wytyczne (*AOTMiT 2016*).

Przeszukania baz informacji medycznej dokonano w dniu 11 stycznia 2021 r.

Kryteria włączenia i wykluczenia badań na etapie selekcji abstraktów i pełnych tekstów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Kryteria włączenia i wykluczenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia.

Nazwa kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Język	Publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim, włoskim lub francuskim	Język inny niż określony w kryteriach włączenia
Rodzaj badania	Badania dotyczące opartej na preferencjach jakości życia związanej ze zdrowiem (użyteczności)	Badania nie dotyczące oceny HRQoL
Populacja	Populacja dorosłych pacjentów z ciężką astmą	Populacja inna niż określona w kryteriach włączenia
Punkt końcowy	Użyteczności przedstawione dla stanów zdrowotnych zdefiniowanych w modelu ekonomicznym	Brak użyteczności dla stanów zdrowotnych odpowiadających stanom modelu
Metodyka	Wartości użyteczności wyznaczone przy pomocy kwestionariuszy EQ-5D, SF-6D lub HUI	Wartości użyteczności wyznaczone przy pomocy innych kwestionariuszy

Zastosowana strategia wyszukiwania w bazach Medline oraz Embase® zawierała słowa kluczowe określające jednostkę chorobową oraz odnoszące się do terminów użyteczności i metod ich pomiaru. Szczegółowa strategia wyszukiwania oraz jej wyniki zostały zaprezentowane w poniższej tabeli.

Tabela 17. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (Medline przez PubMed).

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki wyszukiwania
1	asthma AND severe	32 471
2	euroqol OR "eq 5d" OR "health utility index" OR "sf 6d" OR "euro qol" OR "eq-5d"	12 192
3	#1 AND #2	78
Data przeszukania bazy danych: 11.01.2021 r.		

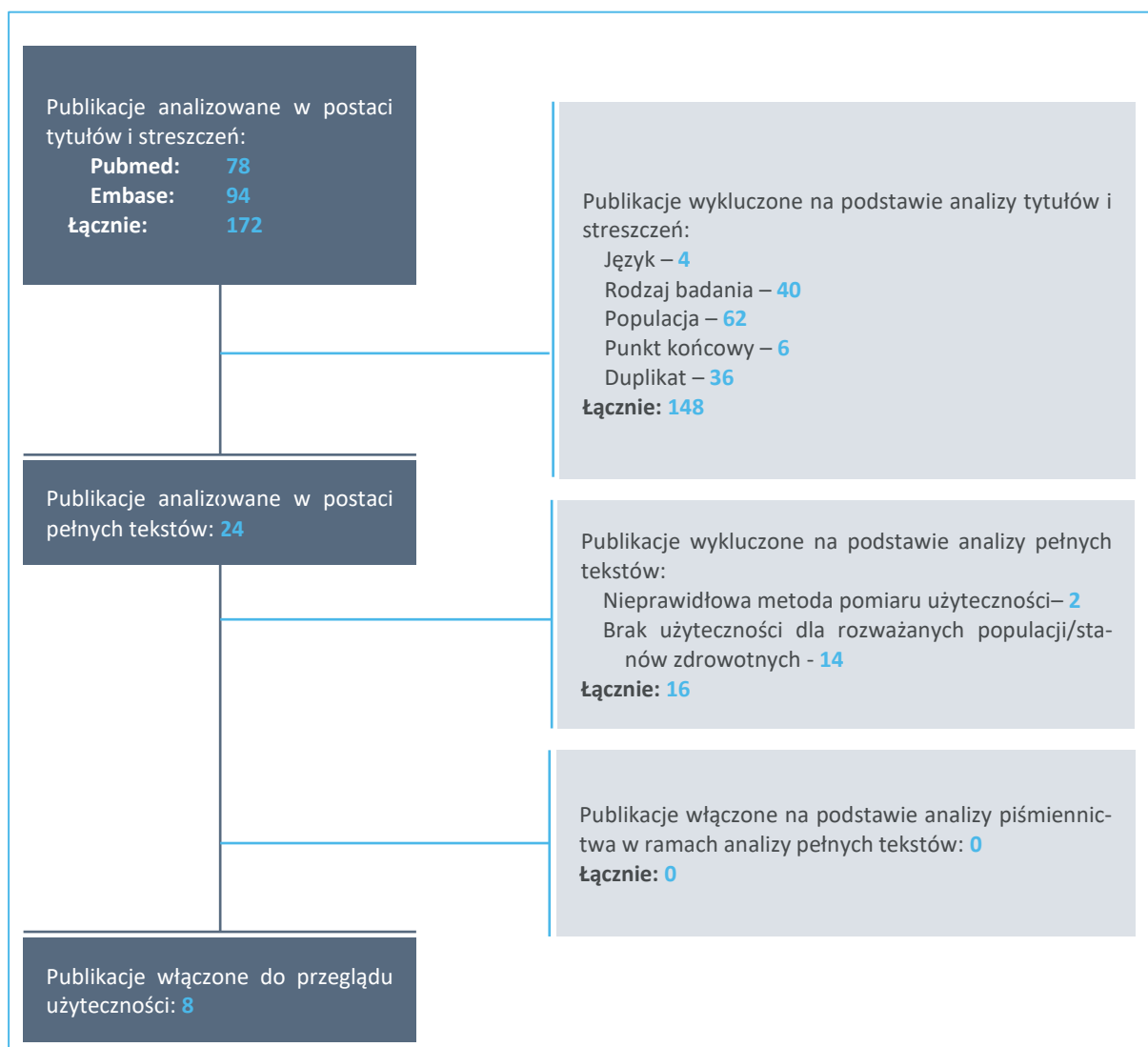
Tabela 18. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (Embase®).

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki wyszukiwania
1	asthma AND severe	39 164
2	euroqol OR 'eq 5d' OR 'health utility index' OR 'sf 6d' OR 'euro qol' OR 'eq-5d'	19 991
3	#1 AND #2	94
Data przeszukania bazy danych: 11.01.2021 r..		

W wyniku zastosowania wyżej opisanych strategii wyszukiwania uzyskano łącznie **172 trafienia**. Po wstępnym przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono **24 publikacje** spełniające na tym etapie zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia.

Na zamieszczonym poniżej diagramie, w sposób schematyczny, zaprezentowano proces wyszukiwania badań ekonomicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 4. Diagram przedstawiający proces systematycznego przeglądu literatury dotyczącego wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia.



Do wyników przeglądu włączono **8 publikacji** spełniających kryteria włączenia. Spośród nich 3 dotyczyło oceny HRQoL w trakcie wystąpienia u pacjenta epizodu zaostrzenia objawów astmy, zaś pozostałe 5 zawierało oszacowania użyteczności dla ogólnego przebiegu choroby.

Większość publikacji (14 z 16) wykluczonych na etapie analizy pełnych tekstów nie zawierała wartości użyteczności dla rozważanej populacji – w szczególności wykluczano badania, w których większość

stanowili pacjenci z lekką postacią astmy. 2 badania wykluczono, gdyż raportowano w nich jedynie wartości użyteczności wyznaczone przy pomocy analogowej skali wizualnej (VAS).

W kolejnej tabeli omówiono charakterystyki publikacji włączonych do przeglądu oraz ich wyniki.

Tabela 19. Przegląd opublikowanych badań dotyczących oceny jakości życia u dorosłych pacjentów z ciężką astmą.

Publikacja	Informacje ogólne dotyczące badania oraz publikacji	Populacja włączona do oceny HRQoL	Metodyka oceny HRQoL	Wartości użyteczności
Badania dotyczące ogólnej oceny HRQoL u pacjentów z ciężką astmą				
<i>Brusselle 2009</i>	Dotyczy: Oceny HRQoL w prospektywnym, obserwacyjnym badaniu <i>PERSIST</i> , oceniającym wpływ omalizumabu na jakość życia. Typ publikacji: Pełnotekstowa Kraj: Belgia	Pacjenci z ciężką, niekontrolowaną astmą alergiczną. n = 67 (jedynie pacjenci z kompletną oceną HRQoL)	Kwestionariusz: EQ-5D-3L Czas pomiaru: W momencie włączenia, a następnie na wizycie kontrolnej w 52 tygodniu leczenia omalizumabem.	<u>Średnia użyteczność w momencie włączenia do badania: 0,545</u> <u>Średnia użyteczność po 52 tygodniach leczenia omalizumabem: 0,740</u> <i>Wartości odczytano z wykresu.</i>
<i>Chen 2007</i>	Dotyczy: Oceny HRQoL w prospektywnym badaniu obserwacyjnym <i>TE-NOR</i> , oceniającym wpływ kontroli astmy na jakość życia. Typ publikacji: Pełnotekstowa	Pacjenci z niekontrolowaną astmą. 93,4% pacjentów posiadało chorobę w stanie ciężkim lub średnim. n = 49 (jedynie pacjenci z oceną kontroli ATAQ równą 4)	Kwestionariusz: EQ-5D-3L Czas pomiaru: Wizyta kontrolna w 36 miesiącu obserwacji.	<u>Średnia użyteczność w 36 miesiącu obserwacji: 0,73</u>
<i>Colombo 2019</i>	Dotyczy: Oceny HRQoL w prospektywnym, obserwacyjnym badaniu <i>PROXIMA</i> – faza przedłużona, po wcześniejszym leczeniu omalizumabem. Typ publikacji: Pełnotekstowa Kraj: Włochy	Pacjenci z ciężką astmą alergiczną. n = 99 (faza przedłużona)	Kwestionariusz: EQ-5D-3L Czas pomiaru: W momencie włączenia do fazy przedłużonej, a następnie na wizytach kontrolnych w 6 oraz 12 miesiącu obserwacji.	<u>Średnia użyteczność w momencie włączenia do fazy przedłużonej: 0,805</u> <u>Średnia użyteczność po 6 miesiącach: 0,888</u> <u>Średnia użyteczność po 12 miesiącach: 0,773</u>
<i>Kontodimopoulos 2018</i>	Dotyczy: Walidacji i oceny responywności kwestionariuszy oceny HRQoL. Typ publikacji: Pełnotekstowa Kraj: Grecja	Pacjenci z astmą. 80,8% pacjentów posiadało chorobę w stanie ciężkim lub średnim. n = 104 (cała próba) n = 23 (podgrupa z niekontrolowaną astmą)	Kwestionariusz: EQ-5D-3L Czas pomiaru: Jednorazowy pomiar.	<u>Średnia użyteczność w całej próbie: 0,717</u> <u>Średnia użyteczność u pacjentów z niekontrolowaną astmą: 0,538</u>

Publikacja	Informacje ogólne dotyczące badania oraz publikacji	Populacja włączona do oceny HRQoL	Metodyka oceny HRQoL	Wartości użyteczności
<i>Mosnaim 2018</i>	Dotyczy: Oceny HRQoL u pacjentów z przewlekłą astmą i leczonych, w szczególności porównania jakości życia u pacjentów z kontrolowaną i niekontrolowaną chorobą. Typ publikacji: Abstrakt konferencyjny Kraj: Stany Zjednoczone	Pacjenci z przewlekłą astmą, leczeni i przestrzegający zaleceń lekarza. U 73% pacjentów nie uzyskano kontroli choroby. Nie podano wielkości próby.	Kwestionariusz: EQ-5D-5L Czas pomiaru: Jednorazowy pomiar.	<u>Średnia użyteczność u pacjentów bez kontroli choroby: 0,69</u>
Badania dotyczące oceny HRQoL w trakcie epizodów zaostreń				
<i>Brannman 2017</i>	Dotyczy: Ocena HRQoL w trakcie badań klinicznych dla benralizumabu <i>SIROCCO</i> oraz <i>CALIMA</i> . Typ publikacji: Abstrakt konferencyjny	Pacjenci z ciężką, niekontrolowaną astmą eozynofilową, doświadczający epizodu zaostrezenia. n = 1 597 (populacja ITT)	Kwestionariusz: EQ-5D-5L Czas pomiaru: Cotygodniowo w okresie epizodu zaostrezenia	<u>Średnia użyteczność w trakcie epizodu zaostrezenia:</u> Wymagającego podania OCS: 0,779 Wizyta ambulatoryjna: 0,776 Hospitalizacja: 0,696
<i>Crossman-Barnes 2020</i>	Dotyczy: Walidacji i oceny responywności kwestionariuszy oceny HRQoL w momencie występowania epizodu zaostrezenia astmy. Typ publikacji: Pełnotekstowa Kraj: Wielka Brytania	Pacjenci doświadczający epizodu zaostrezenia astmy. n= 63 (wyłącznie pacjenci przebadani kwestionariuszem EQ-5D)	Kwestionariusz: EQ-5D-5L Czas pomiaru: W momencie rozpoczęcia epizodu oraz po 4 tygodniach.	<u>Średnia użyteczność na początku epizodu: 0,641</u> <u>Średnia użyteczność po 4 tygodniach: 0,740:</u>

Publikacja	Informacje ogólne dotyczące badania oraz publikacji	Populacja włączona do oceny HRQoL	Metodyka oceny HRQoL	Wartości użyteczności
<i>Lloyd 2007</i>	Dotyczy: Oceny HRQoL w trakcie epizodu zaostrzenia astmy. Typ publikacji: Pełnotekstowa Kraj: Wielka Brytania	Pacjenci z średnią lub ciężką astmą alergiczną. W momencie włączenie do badania żaden z pacjentów nie był w stanie zaostrzenia. U części pacjentów odnotowano epizod zaostrzenia w trakcie obserwacji, zaś pozostali stanowili grupę kontrolną. n = 112 (27 z epizodem zaostrzenia)	Kwestionariusz: EQ-5D-3L Czas pomiaru: W momencie włączenia do badania oraz na końcu 4-tygodniowego okresu obserwacji.	<u>Średnia użyteczność w trakcie włączenia do badania:</u> Brak zaostrzenia: 0,87 Zaostrzenie: Wymagające podania OCS: 0,67 Hospitalizacja: 0,53 <u>Średnia użyteczność pod koniec okresu obserwacji:</u> Brak zaostrzenia: 0,89 Zaostrzenie: Wymagające podania OCS: 0,57 Hospitalizacja: 0,33

Odnalezione badania wskazują na znaczący wpływ ciężkiej astmy na jakość życia pacjentów. Odnalezione wartości użyteczności dla pacjentów z ciężką astmą wahają się od 0,55 do 0,89, przy czym w większości publikacji użyteczność oszacowano na około 0,70. Jest to wartość znacząca niższa niż dla populacji ogólnej w Polsce, która w przedziale wiekowym, w którym znajdują się pacjenci na początku modelu (45-54 lata) wynosi 0,90 (*Golicki 2017, Rozdział 5.3.3, str. 53*).

W trakcie zaostrzeń choroby jakość życia ulega dalszemu pogorszeniu, szczególnie w przypadku zaostrzeń wymagających hospitalizacji, dla których odnalezione wartości użyteczności wahają się od 0,33 do 0,70 (dla pozostałych zaostrzeń jest to przedział 0,57-0,78). Na podstawie publikacji *Lloyd 2007*, w której podano użyteczność przed i po wystąpieniu zaostrzenia, można określić, że spadek użyteczności wynosi około -0,20 w przypadkach zaostrzeń wymagających hospitalizacji oraz -0,10 w pozostałych rodzajach zaostrzeń.

5.3.2 Ocena użyteczności w badaniach RCT dla benralizumabu

W ramach badań klinicznych dla benralizumabu (*CALIMA*, *SIROCCO*, *ANDHI* i *ZONDA*) oceniano jakość życia pacjentów leczonych benralizumabem oraz w ramieniu placebo. Na potrzeby adaptacji modelu globalnego do warunków polskich, Wnioskodawca dostarczył dane dotyczące oceny HRQoL w rozważanej w analizie podgrupie pacjentów z badań *CALIMA*, *SIROCCO* oraz *ANDHI*.

Dzięki ciągłej (cotygodniowej) ocenie jakości życia w badaniach klinicznych, uzyskane dane z poziomu pacjenta można przyporządkować do etapów leczenia wyróżnionych w modelu:

- w ramieniu benralizumabu, przed oceną odpowiedzi,
- w ramieniu benralizumabu, z odpowiedzią na leczenie (kontynuujący leczenie),
- pacjenci leczeni wyłącznie standardową terapią (SoC).

W połączeniu z faktem, że dane z tych badań pozwalają na bezpośrednią ocenę jakości życia pacjentów w trakcie leczenia benralizumabem, dzięki czemu w wartościach użyteczności uwzględnione są też np. powiązane z terapią zdarzenia niepożądane, mogące mieć wpływ na jakość życia, sprawia to, że wykorzystanie w modelu danych dotyczących oceny HRQoL z badań klinicznych wydaje się być najwłaściwszym postępowaniem.

W badaniach *SIROCCO* oraz *CALIMA* do oceny HRQoL wykorzystano kwestionariusz EQ-5D-5L. Natomiast w badaniu *ANDHI* jakość życia oceniano przy pomocy kwestionariusza SGRQ (*Saint George's Respiratory Questionnaire*). SGRQ to kwestionariusz analizujący wpływ chorób układu oddechowego na codzienną aktywność chorego. Wykorzystywany jest w szczególności do oceny HRQoL w astmie oraz przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc. Kwestionariusz składa się z trzech części. Pierwsza poddaje analizie dolegliwości, takie jak: odkaszczanie wydzieliny, częstość występowania napadów kaszlu, występowanie i czas trwania świszczącego oddechu oraz napadów duszności. Druga część kwestionariusza dotyczy aktywności fizycznej, a w szczególności jej ograniczenia wynikające z obecności choroby. Ostatnia zaś część kwestionariusza analizuje wpływ choroby na codzienne funkcjonowanie pacjenta w społeczeństwie (aktywność społeczna i zawodowa, objawy uboczne, zapotrzebowanie na leki). Narzędzie nie dotyczy objawów depresji czy lęku chorego, lecz wpływu choroby na psychologiczne i społeczne jego funkcjonowanie (*Klak 2012*).

Wyniki uzyskane w kwestionariuszu SGRQ mapowano na użyteczność stanów zdrowia według EQ-5D przy pomocy wzoru:

$$HSU [EQ5D] = 0,9617 - 0,0013 * Score [SGRQ] - 0,0001 * (Score[SGRQ])^2 + 0,0231 * Gender$$

gdzie *HSU[EQ5D]* oznacza wyznaczoną wartość użyteczności, *Score[SGRQ]* to uzyskana wartość HRQoL przy pomocy kwestionariusza, a *Gender* to zmienna pomocnicza przyjmująca wartość 1 dla mężczyzn oraz 0 w pozostałych przypadkach.

W poniższej tabeli przedstawiono uzyskane wartości użyteczności. Średnią ważoną wartość użyteczności, wykorzystaną w analizie, uzyskano jako średnią z wartości łącznej w badaniach *SIROCCO/CALIMA* oraz wyznaczonej w badaniu *ANDHI*, za wagi przyjmując rozmiar próby pacjentów w rozważanej podgrupie, dla których dostępne były informacje dotyczące HRQoL.

Tabela 20. Użyteczności stanów zdrowia w badaniach RCT dla benralizumabu.

Strategia leczenia	Etap leczenia	Użyteczność w badaniach <i>SIROCCO/CALIMA</i>	Użyteczność w badaniu <i>ANDHI</i>	Średnia ważona użyteczność
Benralizumab	Przed oceną odpowiedzi	■	■	■
	Po ocenie, z odpowiedzią na leczenie (kontynuujący terapię benralizumabem)	■	■	■
Standardowa terapia	W całym horyzoncie leczenia	■	■	■

Ponieważ pomiar HRQoL przeprowadzono w okresie trwania leczenia, użyteczności pochodzące z badań RCT uwzględniają tym samym utratę jakości życia wynikającą z działań niepożądanych. W związku z powyższym w modelu nie było konieczne zastosowanie dodatkowej redukcji użyteczności związanej z AEs specyficznymi dla benralizumabu.

Wartości średnie dla etapu przed oceną odpowiedzi oraz w ramieniu standardowej terapii wyznaczone w badaniach są zgodne z wartościami podanymi w publikacjach włączonych do przeglądu systematycznego, z których większość podawała wartość użyteczności dla pacjentów z ciężką astmą w okolicach 0,70.

W analizie podstawowej wykorzystano średnią ważoną użyteczność z badań RCT. Postępowanie to wiąże się jednak z istotnym ograniczeniem. Po pierwsze, w badaniach wykorzystywano inne kwestionariusze oceny jakości życia (EQ-5D-5L w *SIROCCO/CALIMA* oraz SGRQ w *ANDHI*). Wyniki uzyskane

w badaniu *ANDHI* mapowano na wyniki kwestionariusza EQ-5D, jednak uzyskane wyniki są istotnie niższe niż wyznaczone w badaniach *SIROCCO* i *CALIMA*, co może potencjalnie wskazywać na niedoskonałość wykorzystanego algorytmu. Dodatkowo, zidentyfikowano również drugie ograniczenie, związane z liczebnością prób dla poszczególnych etapów leczenia. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Biorąc pod uwagę, że wartości użyteczności wyznaczone w tym badaniu były istotnie niższe niż w badaniach *SIROCCO/CALIMA*, oznacza to, że z dużym prawdopodobieństwem w analizie zaniżono wartości użyteczności w ramieniu ocenianej interwencji. W konsekwencji, przyjęta metodyka prowadzi do konserwatywnego oszacowania w zakresie jakości życia, niemniej stanowi ona znaczące ograniczenie dla wiarygodności analizy ekonomicznej.

5.3.3 Korekta użyteczności z wiekiem pacjenta

W modelu zastosowano korektę wartości użyteczności związaną z średnim wiekiem kohorty pacjentów w danym cyklu. Wykorzystano w tym celu publikację *Golicki 2017*, w której przedstawiono normy użyteczności dla populacji ogólnej w Polsce, wyznaczone przy pomocy kwestionariusza EQ-5D-5L, skategoryzowane według przedziałów wiekowych oraz płci.

Korekta polegała na przemnożeniu wartości użyteczności w danym cyklu przez współczynnik, wyznaczony jako stosunek normy użyteczności w przedziale wiekowym, zawierającym średni wiek kohorty pacjentów w tym cyklu oraz normy użyteczności w przedziale wiekowym 45-54 lat, który wybrano jako podstawę, gdyż zawiera on średni wiek wejściowy kohorty (54 lata).

Wyznaczając normy wartości użyteczności w populacji ogólnej na podstawie publikacji *Golicki 2017*, posłużono się wartościami dla poszczególnych płci, które następnie zważono, korzystając z odsetka kobiet w kohorcie pacjentów (62,6%, Tabela 5, str. 35).

Tabela 21. Normy użyteczności w populacji ogólnej oraz współczynnik korekcyjny.

Przedział wiekowy	Norma użyteczności dla mężczyzn	Norma użyteczności dla kobiet	Ważona norma użyteczności	Współczynnik korekcyjny
18-24	0,967	0,959	0,962	107%
25-34	0,958	0,948	0,952	106%
35-44	0,942	0,934	0,937	105%
45-54	0,910	0,887	0,896	100%
55-64	0,851	0,861	0,857	96%
65-74	0,837	0,793	0,809	90%
75-100	0,740	0,715	0,724	81%

5.3.4 Obniżenie użyteczności w trakcie epizodów zaostrzenia astmy

Założono, że spadek użyteczności związany z każdym typem zaostrzenia (wymagającego podania OCS, wizyty ambulatoryjnej bądź hospitalizacji) jest taki sam w przypadku obu ramion modelu. Wartości obniżenia użyteczności wyznaczono na podstawie publikacji *Lloyd 2007*, odnalezionej w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego. W badaniu *Lloyd 2007* oceniano w sposób prospektywny wartości użyteczności według kwestionariusza EQ-5D-3L w okresie 4 tygodni, celem wyznaczenia różnicy w wartości użyteczności, związanej z doświadczaniem przez chorego epizodu zaostrzenia choroby w tym okresie. Wartość obniżenia wyznaczono mierząc różnicę w EQ-5D-3L pomiędzy momentem włączenia do badania, a końcem okresu obserwacji. Na potrzeby modelowania przyjęto konserwatywnie, że obniżenie użyteczności związane z zaostrzeniem prowadzącym do wizyty ambulatoryjnej jest równe wartości dla zaostrzenia prowadzącego do podania OCS.

Tabela 22. Obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem epizodu zaostrzenia astmy.

Typ zaostrzenia	Wartość obniżenia użyteczności
Wymagające podania OCS	-0,10
Wizyta ambulatoryjna	-0,10
Hospitalizacja	-0,20

Wartość obniżenia (ujemną) dodawano do wartości dla stanu „Codzienne objawy choroby” w danym ramieniu modelu, uzyskując tym samym wartość dla stanu „Zaostrzenie choroby”.

5.3.5 [Redacted]

[Redacted text block]

Tabela 23. [Redacted]

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

Fasenra (benralizumab) w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [Redacted]

Tabela 24.

Okres w modelu	Pacjenci leczeni benralizumabem	Pacjenci leczeni wyłącznie SoC

5.4 Analiza kosztów

Analizę kosztów przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego, PPP), uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem ciężkiej astmy eozynofilowej.

Wybór źródeł danych oparto na perspektywie analizy. Wyceny jednostkowe zużywanych zasobów – leków i świadczeń, oparto na obowiązujących zarządzeniach Prezesa NFZ oraz aktualnym rozporządzeniu Ministra Zdrowia (MZ 21/12/2020).

W ramach analizy kosztów wykorzystano również udostępnione przez Wnioskodawcę opracowanie danych NFZ dotyczącego oceny zużycia zasobów medycznych i kosztów leczenia pacjentów z ciężką astmą oskrzelową w Polsce (HTA Consulting 2020). Na jego podstawie oszacowano koszty lekowe SoC (połączenie ICS-LABA), monitorowania astmy w trakcie leczenia SoC, a także średni koszt innych świadczeń zdrowotnych związanych z astmą, takich jak np. rehabilitacja pacjenta. Do przygotowanej w ramach opracowania analizy włączano wszystkich pacjentów (na podstawie kodów PESEL), którzy:

- kiedykolwiek w latach 2009-2018 byli konsultowani specjalistycznie lub hospitalizowani z rozpoznaniem o kodzie ICD-10 J45 (lub z subkodami J45.0 lub J45.1 lub J45.8 lub J45.9),

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

które odpowiadają co najmniej liczbie dni w tym okresie. W rozważanym okresie 12 miesięcy wymienione leki mogły być stosowane zamiennie.

5.4.1 Koszty lekowe benralizumabu

Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją produktu Fasentra, w analizie założono realizację leczenia benralizumabem w ramach programu lekowego, finansowanego z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia. Szczegółowo wnioskowane warunki refundacji produktu leczniczego Fasentra przedstawiono w Rozdziale 2.5 (str. 17). W poniższej tabeli zebrano kluczowe informacje dotyczące kosztów jednostkowych leku Fasentra.

Tabela 25. Warunki refundacji produktu leczniczego Fasentra.

Kategoria	Cena
Fasentra, roztwór do wstrzykiwań w ampuło-strzykawce, 30 mg	
Cena zbytu netto	[REDACTED]
Cena hurtowa brutto	[REDACTED]
Limit finansowania	[REDACTED]

W wariantcie bez uwzględnienia RSS przyjęto cenę za opakowanie Fasentra równą [REDACTED]. Po uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, cena za opakowanie jednostkowe

Fasentra (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [REDACTED]

[REDACTED]

wynosi [REDAKTOWANO] zgodnie z informacjami otrzymanymi od Wnioskodawcy w sprawie RSS proponowanego we wniosku o objęcie refundacją.

Benralizumab podawany jest w jednorazowych wstrzyknięciach po 30 mg (1 opakowanie jednostkowe) w odstępach:

- Co 4 tygodnie – dla pierwszych trzech podań,
- Co 8 tygodni – dla każdego kolejnego podania.

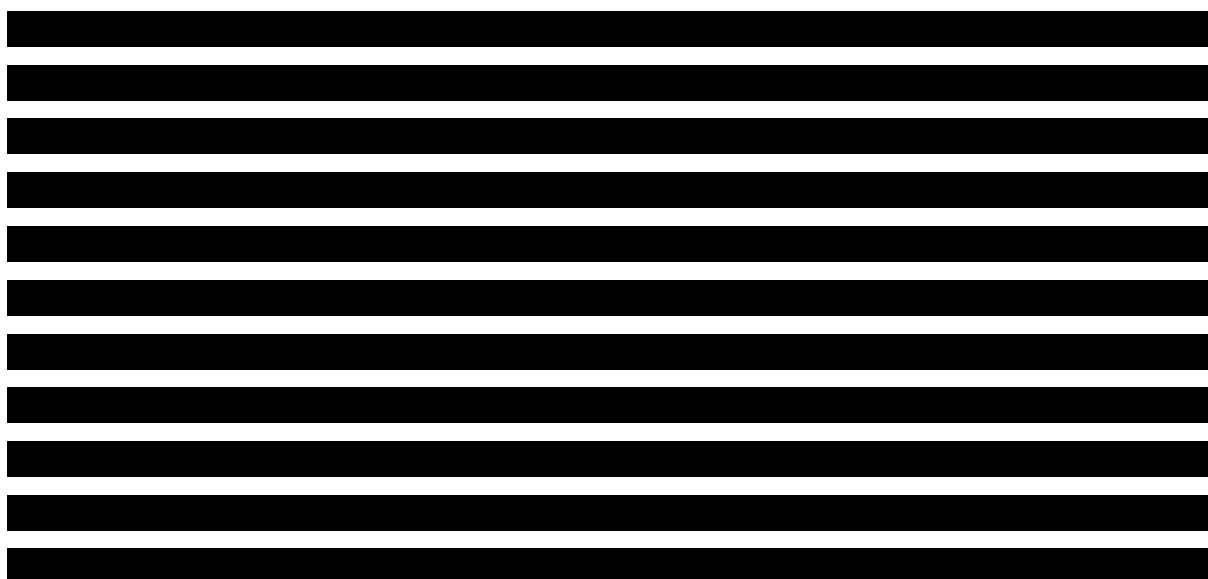
Oznacza to, że na pierwszy rok leczenia przypada 8 podań leku Fasenra, zaś na każdy kolejny średnio 6,5 podania. Na tej podstawie wyznaczono roczny koszt terapii benralizumabem, który następnie przeliczono na koszt na cykl modelu (4 tygodnie).

Tabela 26. Koszty lekowe w przeliczeniu na cykl modelu.

Lat od rozpoczęcia leczenia	Koszt lekowy na podanie	Liczba podań [rocznie]	Roczny koszt terapii	Koszty lekowe na cykl modelu ¹⁾
Z uwzględnieniem RSS				
1. rok terapii	[REDAKTOWANO]	8,0	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
≥2. rok terapii	[REDAKTOWANO]	6,5	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Bez uwzględnienia RSS				
1. rok terapii	[REDAKTOWANO]	8,0	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
≥2. rok terapii	[REDAKTOWANO]	6,5	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]

¹⁾ Koszty na cykl przeliczono mnożąc koszty roczne przez stosunek cykli w roku (4/52).

Zgodnie z propozycją Wnioskodawcy, w przypadku rozszerzenia programu lekowego dla benralizumabu



Koszty lekowe naliczono w każdym cyklu, w którym pacjent przyjmował leczenie. Czas trwania terapii określono na podstawie tempa dyskontynuacji leczenia, omówionego szczegółowo w Rozdziale 5.2.3 (str. 38).

5.4.2 Koszt administracji benralizumabu

Produkt leczniczy Fasenna jest podawany w formie podskórnej (przez wstrzyknięcia. Biorąc pod uwagę zakładany sposób refundacji (program lekowy) założono, że administracja leku Fasenna będzie rozliczana przy pomocy świadczeń „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” o koszcie jednostkowym **108,16 zł** – w przypadku administracji w ramach wizyty ambulatoryjnej oraz „Hospitalizacja związana z wykonaniem programu” o koszcie jednostkowym **486,72 zł** – w przypadku administracji związanej z koniecznością pobytu na oddziale szpitalnym (*DGL 162/2020*).

Odsetek poszczególnych typów administracji wyznaczono w oparciu o analizę danych NFZ, publikowanych w ramach corocznego sprawozdania z działalności Funduszu (*UR 6/2020/III*). Do analizy włączono dane dotyczące programu lekowego B.44 w ramach którego refundowane są obecnie omalizumab, mepolizumab oraz benralizumab (*MZ 21/12/2020*). Wykorzystane dane przedstawia poniższa tabela.

Tabela 27. Liczba świadczeń powiązanych z realizacją programu lekowego B.44 rozliczonych w 2019 roku.

Świadczenie	Przypisany rodzaj administracji	Liczba rozliczonych jednostek	Udział we wszystkich rodzajach administracji
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu (kod: 5.08.07.0000001)	Hospitalizacja	149	95,6%
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (kod: 5.08.07.0000003)		9 344	
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (kod: 5.08.07.0000004)	Wizyta ambulatoryjna	436	4,4%
Razem		9 929	100,0%

Na podstawie danych NFZ ustalono, że dominującym sposobem realizacji programu lekowego B.44 jest hospitalizacja pacjenta. Dane te posiadają wprawdzie pewne ograniczenie, gdyż dotyczą one nie tylko benralizumabu, a także (przede wszystkim) omalizumabu i mepolizumabu. Leki te jednak

Fasenna (benralizumab) w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych

administrowane są również w sposób dożylny, przez co rozkład administracji pomiędzy wizyty ambulatoryjne a hospitalizacje nie powinien znacząco różnić się w przypadku tych trzech leków.

Uwzględniając wyznaczone udziały poszczególnych form administracji oraz koszty jednostkowe świadczeń, średni ważony koszt administracji na podanie benralizumabu wynosi **470,10 zł**.

Koszt administracji na cykl modelu wyznaczono podobnie jak miało to miejsce w przypadku kosztów lekowych, najpierw wyznaczając koszt roczny, a następnie przeliczając go na koszt na 4-tygodniowy cykl modelu.

Tabela 28. Koszty administracji w przeliczeniu na cykl modelu.

Lat od rozpoczęcia leczenia	Koszt administracji na podanie	Liczba podań [rocznie]	Roczny koszt administracji	Koszty administracji na cykl modelu ¹⁾
1. rok terapii	470,10 zł	8,0	4 230,87 zł	325,45 zł
≥2. rok terapii		6,5	3 055,63 zł	235,05 zł

¹⁾ Koszty na cykl przeliczono mnożąc koszty roczne przez stosunek cykli w roku (4/52).

Koszt ten, podobnie jak koszt lekowy benralizumabu, naliczono w każdym cyklu, proporcjonalnie do odsetka kohorty pozostającego na leczeniu.

5.4.3 Koszty diagnostyki oraz monitorowania

W modelu wydzielono dwa rodzaje kosztów diagnostyki, w zależności od rodzaju przyjmowanego przez pacjenta leczenia.

Dla benralizumabu, ze względu na planowaną refundację w ramach programu lekowego, założono, że całość kosztów związanych z diagnostyką oraz monitorowaniem przebiegu choroby będzie zawarta w rocznym ryczałcie diagnostycznym. Dla programu B.44, w ramach którego dostępny byłby benralizumab ryczałt ten wynosi **984,80 zł** (świadczenie „Diagnostyka w programie leczenia ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej oraz ciężkiej astmy eozynofilowej”, DGL 162/2020).

W przypadku leczenia standardowego koszty monitorowania oszacowano na podstawie opracowania danych NFZ udostępnionego przez Wnioskodawcę (*HTA Consulting 2020*). W ramach opracowania wyznaczono średni koszt świadczeń w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna przypadający na jednego pacjenta z grupy uwzględnionej w opracowaniu. W 2018 roku koszt ten wyniósł **491 zł**. Na potrzeby analizy przeliczono go na koszt aktualny na 2019 rok przy pomocy wskaźnika CPI w kategorii „Zdrowie”, równego 103,2. Skorygowany w ten sposób koszt monitorowania leczenia w przypadku terapii SoC wyniósł **506,72 zł**.

Koszty diagnostyki oraz monitorowania w przeliczeniu na 4-tygodniowy cykl modelu podsumowane są w poniższej tabeli.

Tabela 29. Koszty związane z diagnostyką oraz monitorowaniem.

Rodzaj terapii	Źródło oszacowania	Roczny koszt diagnostyki i monitorowania	Koszt w przeliczeniu na cykl modelu
Benralizumab	Diagnostyka w ramach programu lekowego	984,80 zł	75,75 zł
Standardowa terapia	Średni koszt świadczeń ambulatoryjnej opieki specjalistycznej na jednego pacjenta w 2018 r.	506,72 zł	38,98 zł

5.4.4 Koszty leczenia standardowego (SoC)

W zakresie kosztów leczenia standardowego (SoC) uwzględniono odrębnie dwa rodzaje terapii:

- Leczenie wziewnymi glikokortykosteroidami oraz długodziałającymi β 2-mimetykami (ICS+LABA), którego koszt oszacowanie na podstawie opracowania danych dotyczących zużycia zasobów NFZ wśród pacjentów z ciężką astmą,
- Leczenie doustnymi glikokortykosteroidami (OCS), którego koszt oszacowano na podstawie średniej dawki z badań klinicznych oraz kosztu za miligram w warunkach Polskich.

Opracowanie danych odnośnie zużycia świadczeń NFZ w grupie pacjentów z ciężką astmą oskrzelową (identyfikowaną na podstawie rocznej korytkoterapii) wskazuje, że w 2018 roku średni koszt lekowy na jednego pacjenta wynosił około **861,00 zł**. Oszacowanie to uwzględnia ogólny koszt leków z grupy leków R03 (leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych) według klasyfikacji ATC (z ang. *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System*), grupa ta obejmuje w szczególności wziewne korytkosteroidy (ICS) oraz długodziałające β 2-mimetyki (LABA). Koszt ten również skorygowano o wskaźnik CPI w kategorii „Zdrowie” pomiędzy 2018 a 2019 rokiem (równy 103,2), otrzymując tym samym koszt **888,55 zł**, który przyjęto w analizie. W przeliczeniu na 4-tygodniowy cykl modelu wynosi on **68,35 zł**.



Tabela 30. [redacted]

Wartość	Ramię benralizumabu	Ramię placebo (SoC)	Razem
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

¹⁾ zużycie obliczono ważąc średnie zużycie z obu ramion liczebnością próby.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 31. [redacted]

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

█	█	█	█	█	█	█	█
█							
█							
█							

Tabela 32. █

█	█	█	█	█
█				
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█				
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█				
█				
█				

Tabela 32 █

5.4.5 Koszty związane z epizodami zaostrzeń choroby

W modelu uwzględniono trzy typy zaostrzeń astmy:

- Wymagające podania ustnych glikokortykosteroidów,
- Prowadzące do wizyty ambulatoryjnej,
- Prowadzące do hospitalizacji pacjenta.

Częstotliwość występowania epizodów oraz udziały poszczególnych typów zaostrzeń omówiono w Rozdziale 5.2.2 (str. 37, w szczególności Tabela 8). Koszty jednostkowe poszczególnych typów oszacowania na podstawie zużycia zasobów w trakcie każdego z nich.

Koszt zaostrzenia wymagającego podania OCS oszacowano, na podstawie zużycia OCS na epizod przyjętego w modelu globalnym: założono, że pacjentowi podawana jest doraźna, ratunkowa dawka OCS w wielkości 50 mg/dzień przez okres jednego tygodnia (7 dni). Dodatkowo do kosztów epizodu

Fasenra (benralizumab) w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych █

doliczono koszt wizyty lekarskiej, związanej z oceną stanu pacjenta (**44 zł** od 1 stycznia 2021 r., „W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu”, DSOZ 25/2020).

Tabela 33. Oszacowanie koszty za epizod zaostrzenia wymagający podania OCS.

	Wartość
Dni terapii	7
Dzienna dawka	50 mg
Koszt za miligram	0,455 zł
Koszt wizyty lekarskiej	44,00 zł
Całkowity koszt za epizod	59,91 zł

Koszt wizyty ambulatoryjnej związanej z leczeniem astmą przyjęto za publikacją *Plisko 2003*. Koszt oszacowany na 2003 r. równy **172,60 zł** przekonwertowano na aktualny na 2019 r., wykorzystując w tym celu skumulowaną wartość wskaźnika CPI w kategorii „Zdrowie” w latach 2003-2019, równą 143,7. Obliczoną w ten sposób wartość **248,10 zł** wykorzystano w analizie, uznając, że zawiera ona komplet świadczeń i leków podawanych pacjentowi w trakcie epizodu zaostrzenia.

Koszt hospitalizacji obliczono na podstawie danych NFZ (portal *statystki.nfz.pl*). Leczenie szpitalne astmy odbywa się w ramach jednej z dwóch grup JGP: D10E „Dychawica oskrzelowa > 65 R.Ż.” lub D10F „Dychawica oskrzelowa < 66 R.Ż.”. Średni koszt hospitalizacji obliczono ważąc koszty jednostkowe hospitalizacji w obu tych grupach, liczbą hospitalizacji w ich ramach w 2019 r.

Tabela 34. Koszty hospitalizacji związane z epizodami astmy.

Grupa JGP	Jednostkowy koszt hospitalizacji	Liczba hospitalizacji (udział)	Ważony koszt hospitalizacji
D10E „Dychawica oskrzelowa > 65 R.Ż.”	4 073,34 zł	10 412 (34%)	1 395,72 zł
D10F „Dychawica oskrzelowa < 66 R.Ż.”	2 644,25 zł	19 975 (66%)	1 738,21 zł
Hospitalizacja związana z epizodem astmy		30 387 (100%)	3 133,92 zł

Podsumowanie wyznaczonych kosztów za epizod zaostrzenia astmy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35. Koszt na epizod zaostrzenia objawów astmy.

Typ zaostrzenia	Koszt na epizod
Wymagające podania OCS	59,91 zł
Wizyta na oddziale ratunkowym	248,10 zł

Typ zaostżenia	Koszt na epizod
Hospitalizacja	3 133,92 zł

Powyższe koszty jednostkowe wykorzystano w modelu do wyznaczenia kosztu wystąpienia epizodu zaostżenia, naliczając je w przypadku wystąpienia epizodu, proporcjonalnie do udziałów poszczególnych typów zaostżeń (Tabela 8, str. 37).

5.4.6

[Redacted text block]

Tabela 38. [REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 39. [REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

5.4.7 Pozostałe koszty opieki zdrowotnej

W modelu uwzględniono również koszty innych świadczeń zdrowotnych związanych z astmą. Do oszacowania ich wielkości ponownie posłużono się opracowaniem danych NFZ udostępnionym przez

Wnioskodawcę. Opracowanie uwzględniało koszty w kategorii rehabilitacji leczniczej, które oszacowano na średnio **188,00 zł** na pacjenta (w 2018 roku). Po korekcie o wartość wskaźnika CPI w kategorii „Zdrowie” pomiędzy latami 2018-2019 (równego 103,2), roczny koszt rehabilitacji leczniczej na jednego pacjenta w modelu wyniósł **194,02 zł**. W przeliczeniu na pojedynczy cykl modelu wynosi on **14,92 zł**.

6 Walidacja modelu

6.1 Walidacja wewnętrzna modelu

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

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

Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła jednokierunkowa analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów i wyników zdrowotnych. W każdym wariancie analizy wrażliwości wpływ zmiany parametru na koszty i efekty był logicznie uzasadniony, w szczególności:

- przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego
- przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości dla zużytych zasobów (np. średniej dawki leku, średniego czasu leczenia) prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego
- zwiększenie (redukcja) użyteczności stanów zdrowotnych prowadziła do zwiększenia (zmniejszenia) efektu zdrowotnego (QALY)
- założenie wyższej (niższej) od podstawowej stopy dyskontowania kosztu (efektu) prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) całkowitego kosztu (efektu zdrowotnego)
- w wariantach analizy wrażliwości dotyczących użyteczności stanów zdrowia, oszacowania kosztów całkowitych nie zmieniały się
- modyfikacja parametrów kosztowych nie prowadziła do zmiany wyników zdrowotnych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 8.4.1 (str. 77).

6.2 Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania benralizumabu w rozważanym problemie zdrowotnym (Rozdział 3, str. 19). Do wyników przeglądu włączono trzy publikacje (*Andersson 2020, CADTH 2018* oraz *SMC 2019*). Porównania ich wyników z wynikami otrzymanymi w niniejszej analizie dokonano w Dyskusji (Rozdział 10, str. 91).

6.3 Walidacja zewnętrzna

Celem walidacji zewnętrznej jest porównanie długookresowych wyników modelu z dostępnymi informacjami z badań dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej. W wynikach modelu nie zidentyfikowano punktów końcowych, które mogłyby posłużyć do takiego porównania i w konsekwencji odstąpiono od przeprowadzenia walidacji zewnętrznej.

7 Zestawienie parametrów modelu

7.1 Analiza podstawowa

Poniższa tabela zawiera tabelaryczne zestawienie wszystkich parametrów modelu farmakoekonomicznego. Podane wartości dotyczą analizy podstawowej.

Tabela 40. Zestawienie parametrów modelu – analiza podstawowa.

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Charakterystyki wejściowe kohorty pacjentów		
Średni wiek pacjenta	54 lata	Średnia ważona z badań <i>SIROCCO, CALIMA, ANDHI</i> i <i>ZONDA</i>
Odsetek kobiet w kohorcie	62,6%	Średnia ważona z badań <i>SIROCCO, CALIMA, ANDHI</i> i <i>ZONDA</i>
Parametry dotyczące efektywności klinicznej i redukcji zużycia zasobów		
Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie (w 8 tygodniu)	█	Średnia ważona z badań <i>SIROCCO, CALIMA</i> i <i>ANDHI</i>
█	█	Badanie <i>ZONDA</i>

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	Badanie ZONDA
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	Badanie ZONDA
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	Badanie ZONDA
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	Badanie ZONDA
Roczna częstotliwość występowania zaostrzeń astmy, przed oceną odpowiedzi (ramię benralizumabu)	[REDAKTOWANE]	Średnia ważona z badań SIROCCO, CALIMA i ANDHI
Roczna częstotliwość występowania zaostrzeń astmy, pacjenci z odpowiedzią na leczenie (ramię benralizumabu)	[REDAKTOWANE]	Średnia ważona z badań SIROCCO, CALIMA i ANDHI
Roczna częstotliwość występowania zaostrzeń astmy (ramię SoC)	[REDAKTOWANE]	Średnia ważona z badań SIROCCO, CALIMA i ANDHI
Odsetki poszczególnych typów zaostrzeń	Zmienna w formie tabelarycznej (Tabela 8, str. 38)	Średnia ważona z badań SIROCCO, CALIMA i ANDHI
Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia benralizumabem	[REDAKTOWANE]	Badanie ZONDA
Śmiertelność w populacji ogólnej	Zmienna w formie tabelarycznej (Tabela 73, str. 115)	GUS 2020
Prawdopodobieństwo zgonu w przypadku wystąpienia epizodu zaostrzenia	Zmienna w formie tabelarycznej (Tabela 15, str. 43)	Obliczenia własne na podstawie Roberts 2013, Watson 2007 oraz NRAD 2014
Parametry związane z jakością życia		
Użyteczność w stanie zdrowia „Codzienne objawy choroby” w ramieniu benralizumabu, przed oceną odpowiedzi	[REDAKTOWANE]	Średnia ważona z badań SIROCCO, CALIMA i ANDHI
Użyteczność w stanie zdrowia „Codzienne objawy choroby” w ramieniu benralizumabu, u pacjentów z odpowiedzią na leczenie	[REDAKTOWANE]	Średnia ważona z badań SIROCCO, CALIMA i ANDHI
Użyteczność w stanie zdrowia „Codzienne objawy choroby” w ramieniu standardowej terapii	[REDAKTOWANE]	Średnia ważona z badań SIROCCO, CALIMA i ANDHI
Współczynniki korekcyjne związane z wiekiem kohorty pacjentów	Zmienna w formie tabelarycznej (Tabela 21, str. 54)	Golicki 2017
Obniżenie użyteczności w stanie „Zaostrzenie choroby”	Zmienna w formie tabelarycznej (Tabela 22, str. 54)	Lloyd 2007
[REDAKTOWANE]	Zmienna w formie tabelarycznej (Tabela 24, str. 56)	Obliczenia własne na podstawie badania ZONDA, Voorham 2019, Sullivan 2011
Parametry kosztowe		

Fasenra (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [REDAKTOWANE]

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Cena zbytu netto za opakowanie Fasentra (1 amp.-strzyk. a 30 mg)	[REDAKTOWANE]	Dane od Wnioskodawcy
Efektywna cena opakowanie Fasentra (1 amp.-strzyk. a 30 mg) z uwzględnieniem proponowanego RSS	[REDAKTOWANE]	Dane od Wnioskodawcy
Koszt podania benralizumabu	470,10 zł	Obliczenia własne na podstawie DGL 162/2020, UR 6/2020/III
Koszt diagnostyki / monitorowania w programie lekowym	984,80 zł/rok	DGL 162/2020
Koszt diagnostyki / monitorowania w trakcie leczenia standardowego	506,72 zł/rok	HTA Consulting 2020
Koszt standardowej terapii (ICS + LABA)	888,55 zł/rok	HTA Consulting 2020
Koszt standardowej terapii (OCS)	Zmienna w formie tabelarycznej (Tabela 32, str. 63)	Obliczenia własne na podstawie badania ZONDA, MZ 21/12/2020 oraz UR 6/2020/III
Koszt epizodu zaostrzenia astmy	Zmienna w formie tabelarycznej (Tabela 35, str. 64)	Obliczenia własne na podstawie Plisko 2003, portalu statystyki.nfz.pl oraz DSOZ 25/2020
[REDAKTOWANE]	Zmienna w formie tabelarycznej (Tabela 39, str. 67)	Obliczenia własne na podstawie badania ZONDA, Voorham 2019
Pozostałe koszty opieki zdrowotnej	194,02 zł/rok	HTA Consulting 2020
Parametry ogólne		
Horyzont czasowy modelu	Dożywotni (46 lat)	Założenie własne
Perspektywa kosztowa	Płatnika publicznego	Założenie własne
Długość cyklu modelu	4 tygodnie (28 dni)	Założenie własne
Roczna stopa dyskontowania (koszty)	5,0%	AOTMiT 2016
Roczna stopa dyskontowania (efekty)	3,5%	AOTMiT 2016

7.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Rozważane w deterministycznej analizie wrażliwości scenariusze przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 41. Zestawienie scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości.

Lp.	Scenariusz	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w wariacie minimalnym	Wartość w wariacie maksymalnym	Źródło/komentarz
1	Dyskontowanie	Koszty: 5,0% Efekty: 3,5%	Koszty: 0,0% Efekty: 0,0%	Koszty: 5,0% Efekty: 5,0%	AOTMiT 2016
2	Źródło danych RCT (częstość zastrzeżeń, redukcja OCS, użyteczności, charakterystyki pacjentów)	Łączne dane z badań SIROCCO/CALIMA i ANDHI	Dane z badań SIROCCO/CALIMA	Dane z badania ANDHI	Dane od Wnioskodawcy
3	Odsetek odpowiedzi w trakcie oceny w 8 tygodniu	■	■	■	Wariant minimalny – badania SIROCCO/CALIMA; Wariant maksymalny – badanie ANDHI
4	Roczne tempo przerwania leczenia	■	■	■	Na podstawie przedziału ufności
5	Użyteczność w stanie „Codzienne objawy choroby”	■	■	■	Colombo 2019
6	Horyzont czasowy	Dożywotni (46 lat)	20 lat	n.d.	Założenie własne
7	■	■	■	■	■

7.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA, ang. *Probabilistic Sensitivity Analysis*) parametrom modelu przypisano *a priori* rozkłady prawdopodobieństwa, z których następnie wybierano losową wartość i generowano wyniki przy uzyskanych wartościach parametrów. Metodą *Monte Carlo* wygenerowano 2 000 iteracji modelu, na podstawie których wyznaczono średnie probabilistyczne wyniki modelu.

Zestawienie parametrów oraz przypisanych im w analizie probabilistycznej rozkładów przedstawiono w załączonym arkuszu obliczeniowym Microsoft Excel®. Spis parametrów dostępny jest w zakładce „*Detailed Inputs*”.

8 Wyniki analizy ekonomicznej

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej:

- Zestawienie oszacowań kosztów oraz wyników zdrowotnych osiągniętych przez porównywane interwencje,
- Wyniki analizy kosztów-użyteczności w wariancie podstawowym,
- Wyniki analizy wrażliwości (deterministycznej i probabilistycznej).

8.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

Oszacowania kosztów dokonano w horyzoncie dożywotnim, przyjmując rekomendowaną przez AOTMiT roczną stopę dyskontową równą 5,0% (AOTMiT 2016).

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia (w podziale na wyróżnione składowe koszty całkowitego), przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim, przyjmując perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Koszty w ramieniu benralizumabu przedstawiono w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 42. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia.

Składowa kosztu całkowitego		Benralizumab	SoC
Koszty benralizumabu	Z uwzględnieniem RSS	[REDAKTED]	-
	Bez uwzględnienia RSS	[REDAKTED]	-
Oszczędności wynikające z obniżenia ceny benralizumabu w populacji obecnie objętej refundacją (≥ 350 komórek/ μ l) (Z uwzględnieniem RSS)		[REDAKTED]	-
Koszty leczenia standardowego oraz świadczeń opieki zdrowotnej ¹⁾		32 337 zł	20 365 zł
[REDAKTED]		[REDAKTED]	[REDAKTED]
Koszty zaostrzeń astmy		6 794 zł	8 179 zł
Łączny koszt	Z uwzględnieniem RSS	[REDAKTED]	48 284 zł
	Bez uwzględnienia RSS	[REDAKTED]	

¹⁾ ICS+LABA, administracja leczenia, diagnostyka i monitorowanie oraz pozostałe koszty opieki zdrowotnej.

Całkowity zdyskontowany koszt leczenia standardowego ciężkiej astmy eozynofilowej w rozważanej grupie pacjentów [REDAKTED]. W ramieniu benralizumabu koszt ten wyniósł [REDAKTED].

Większość kosztów w ramieniu benralizumabu stanowiły koszty refundacji leku Fasentra. W ramieniu standardowej terapii, głównymi składowymi kosztów są koszty związane z ICS+LABA i doraźnej obserwacji pacjenta oraz koszty doustnych glikokortykosteroidów i leczenia powikłań związanych z ich przewlekłym stosowaniem.

Oszacowania osiągniętych wyników zdrowotnych dokonano również w horyzoncie dożywotnim, przyjmując rekomendowaną przez AOTMiT roczną stopę dyskontową równą 3,5% (AOTMiT 2016). W poniższym zestawieniu zaprezentowano również niedyskontowane wyniki zdrowotne.

Tabela 43. Zestawienie wyników zdrowotnych osiągniętych przez porównywane strategie leczenia.

Wyniki zdrowotne		Benralizumab	SoC
Czas przeżycia całkowitego [lata]	Niedyskontowane	■	■
	Dyskontowane (3,5%)	■	■
Lata życia skorygowane o jakość [QALY]	Niedyskontowane	■	■
	Dyskontowane (3,5%)	■	■
Liczba zaostrzeń astmy [epizodów]	Niedyskontowane	■	■
	Dyskontowane (3,5%)	■	■

Zastosowanie benralizumabu zamiast leczenia standardowego prowadzi do wydłużenia zarówno przeżycia ogólnego (■), jak i zmniejszenia ilości epizodów zaostrzeń astmy, których pacjent doświadcza w przeciągu całego życia (■). Wiąże się ono również ze znacznym efektem w postaci lat życia zdyskontowanych o jakość, w ramieniu benralizumabu uzyskano ■ QALY, zaś w ramieniu SoC ■ QALY (■).

Wyniki z uwzględnieniem dyskontowania przedstawiono również na kolejnym wykresie.

Wykres 5. Wyniki zdrowotne porównywanych strategii leczenia ciężkiej astmy eozynofilowej.



8.2 Wyniki analizy kosztów-użyteczności

Wszystkie wyniki przedstawiono w przeliczeniu na jednego pacjenta, w horyzoncie dożywotnim, z uwzględnieniem przyjętych rocznych stóp dyskontowych (5% dla kosztów, 3,5% dla efektów zdrowotnych). W przypadku kosztów lekowych benralizumabu, podano je w dwóch wariantach: z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty i efekty zdrowotne porównywanych strategii leczenia ciężkiej astmy eozynofilowej, inkrementalne koszty i efekty wynikające z zastosowania benralizumabu zamiast wyłącznie SoC oraz wartości inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR) oraz inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (ICER).

Tabela 44. Wyniki analizy kosztów-użyteczności.

Wynik	Benralizumab		SoC	Wartości inkrementalne
	Z uwzględnieniem RSS	Bez uwzględnienia RSS		
Całkowite koszty	████████	████████	████████	████████
Efekty zdrowotne [QALY]	████	████	████	████
Efekty zdrowotne [LYG]	████	████	████	████
ICUR ¹⁾	Z RSS: 154 234 zł/QALY		████████	████████
ICER ²⁾	████████		████████	████████

Fasenra (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych

¹⁾ ICUR = Inkrementalne koszty / Inkrementalne QALY

²⁾ ICER = Inkrementalne koszty / Inkrementalne LYG

Wartość wskaźnika ICUR będącego głównym wynikiem analizy kosztów-użyteczności wyniosła **154 234 zł/QALY** i znalazła się tuż poniżej progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (155 514 zł/QALY).

Główną różnicę w kosztach porównywanych interwencji stanowią koszty lekowe. W ramieniu komparatora założono brak aktywnego leczenia lekiem biologicznym, co wiąże się z niskimi kosztami całkowitymi w tym ramieniu.

8.3 Wyniki analizy progowej

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 08/01/2021), obliczając cenę zbytu netto jednostkowego opakowania produktu leczniczego Fasentra, przy której koszt uzyskania QALY jest równy wartości progowej dla technologii medycznych w Polsce, wynoszącej 155 514 zł.

Wyniki analizy progowej ceny produktu leczniczego Fasentra (1 amp.-strzyk. a 30 mg) w ramach analizy kosztów-użyteczności przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 45. Wyniki analizy progowej dla produktu leczniczego Fasentra, 1 amp-strzyk. a 30 mg.

Rodzaj ceny	Cena progowa (bez RSS)	Cena progowa (z RSS)
Zbytu netto (CZN)		
Hurtowa brutto (CHB) ¹⁾		

¹⁾ CZN powiększona o podatek VAT (8%) oraz marżę hurtową (5%).

8.4 Analiza wrażliwości

W kolejnych dwóch podrozdziałach przedstawiono wyniki przeprowadzonych analiz wrażliwości modelu ekonomicznego:

- Deterministycznej (scenariuszowej oraz jednokierunkowej) analizy wrażliwości,
- Probabilistycznej analizy wrażliwości.

8.4.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

Spis scenariuszy testowanych w ramach deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale 7.2 (str. 72). W tabelach z wynikami przedstawionymi w kolejnych podrozdziałach numeracja scenariuszy analizy wrażliwości pokrywa się z przedstawionymi wcześniej, jednocześnie warianty minimalne danego scenariusza oznaczono literą **a** obok jego numeru, zaś wariant maksymalny, literą **b**.

Dla przejrzystości prezentacji odrębnie przedstawiono wyniki w wariantach z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) dla leku Fasentra. Scenariusz 7 dotyczy niepewności oszacowania oszczędności wynikających z obniżenia ceny w ramach proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, z tego względu scenariusz ten uwzględniono wyłącznie w analizie z uwzględnieniem RSS.

8.4.1.1 Wariant z RSS

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

Tabela 46. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS.

Scenariusz	Koszty – benralizumab [zł]	Koszty – SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty- benralizumab [QALY]	Efekty – SoC [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	CZN progowa Fasena [zł]
Podstawowy							154 234 zł	
1a								
1b								
2a								
2b								
3a								
3b								
4a								
4b								
5								
6								
7a								
7b								

Fasena (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych

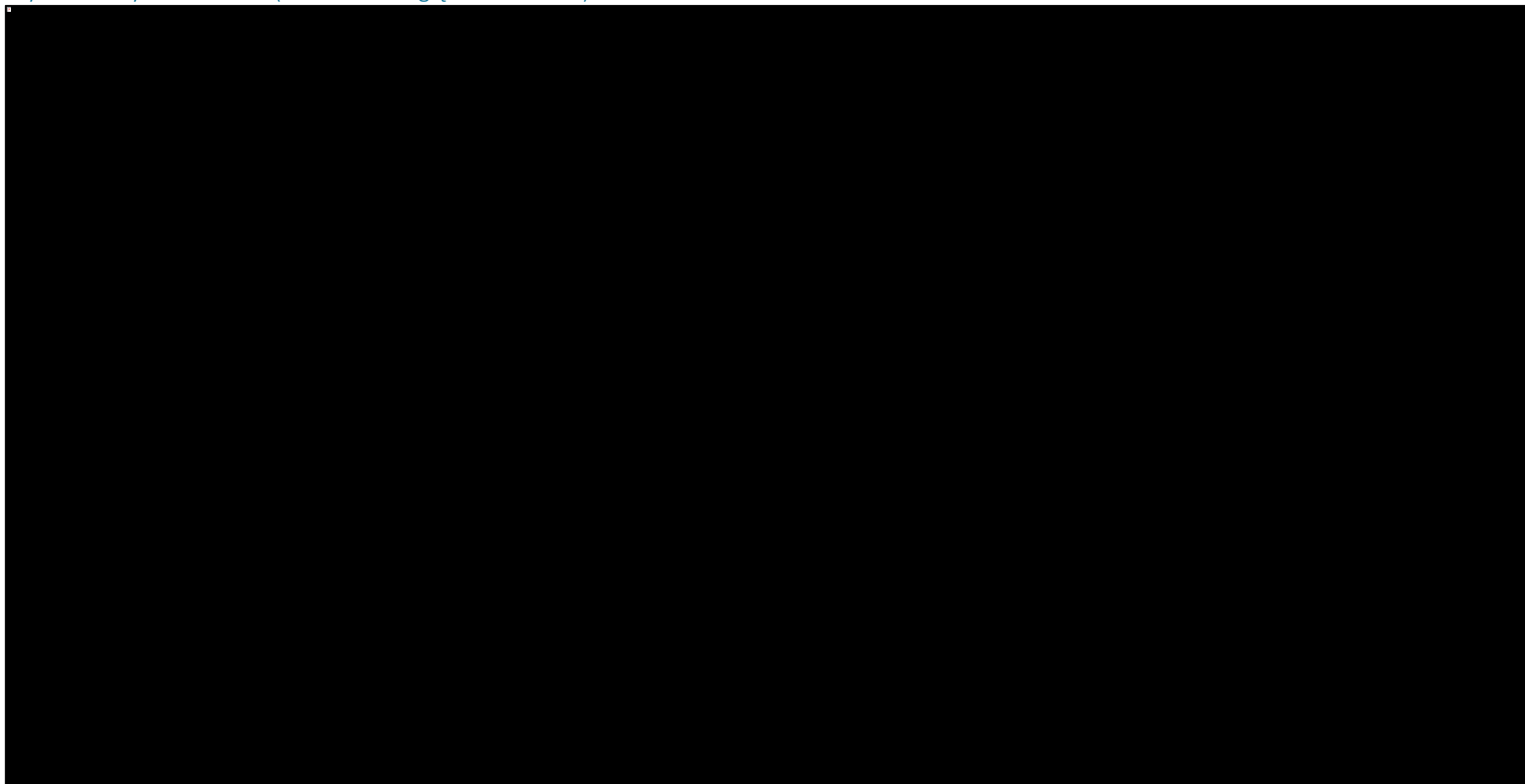


Wykres 6 przedstawia diagram tornado uzyskanych wartości ICUR w poszczególnych scenariuszach deterministycznej analizy wrażliwości.

Fasenra (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych

Wykres 6. Wykres tornado (wariant z uwzględnieniem RSS).



8.4.1.2 Wariant bez RSS

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

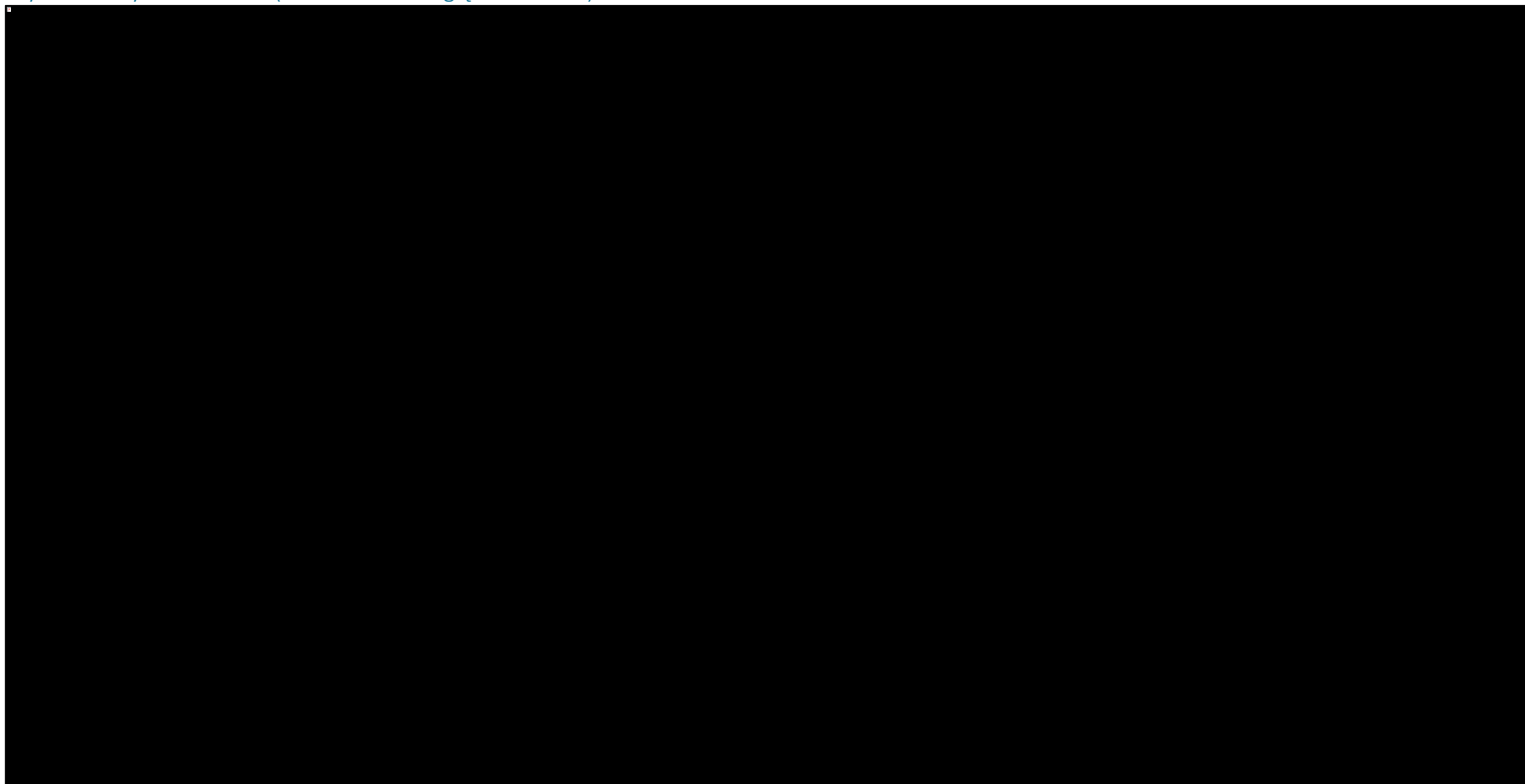
Fasenra (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych
------------------------	---

Tabela 47. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwość bez uwzględnienia RSS.

Scenariusz	Koszty – benralizumab [zł]	Koszty – SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty- benralizumab [QALY]	Efekty – SoC [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	CZN progowa Fasena [zł]
Podstawowy								
1a								
1b								
2a								
2b								
3a								
3b								
4a								
4b								
5								
6								

Wykres tornado wyników w poszczególnych scenariuszach przeprowadzonej deterministycznej analizy wrażliwość przedstawiono na następnej stronie.

Wykres 7. Wykres tornado (wariant bez uwzględnienia RSS).



Fasenra (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych

8.4.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności (PSA, z ang. *Probabilistic Sensitivity Analysis*) dla przeprowadzonych 2 000 iteracji przedstawiono w kolejnych dwóch podrozdziałach, odrębnie dla wariantu uwzględniającego zaproponowany przez Wnioskodawcę RSS oraz bez jego uwzględnienia.

8.4.2.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności dla wariantu uwzględniającego RSS przedstawiono w tabeli poniżej.

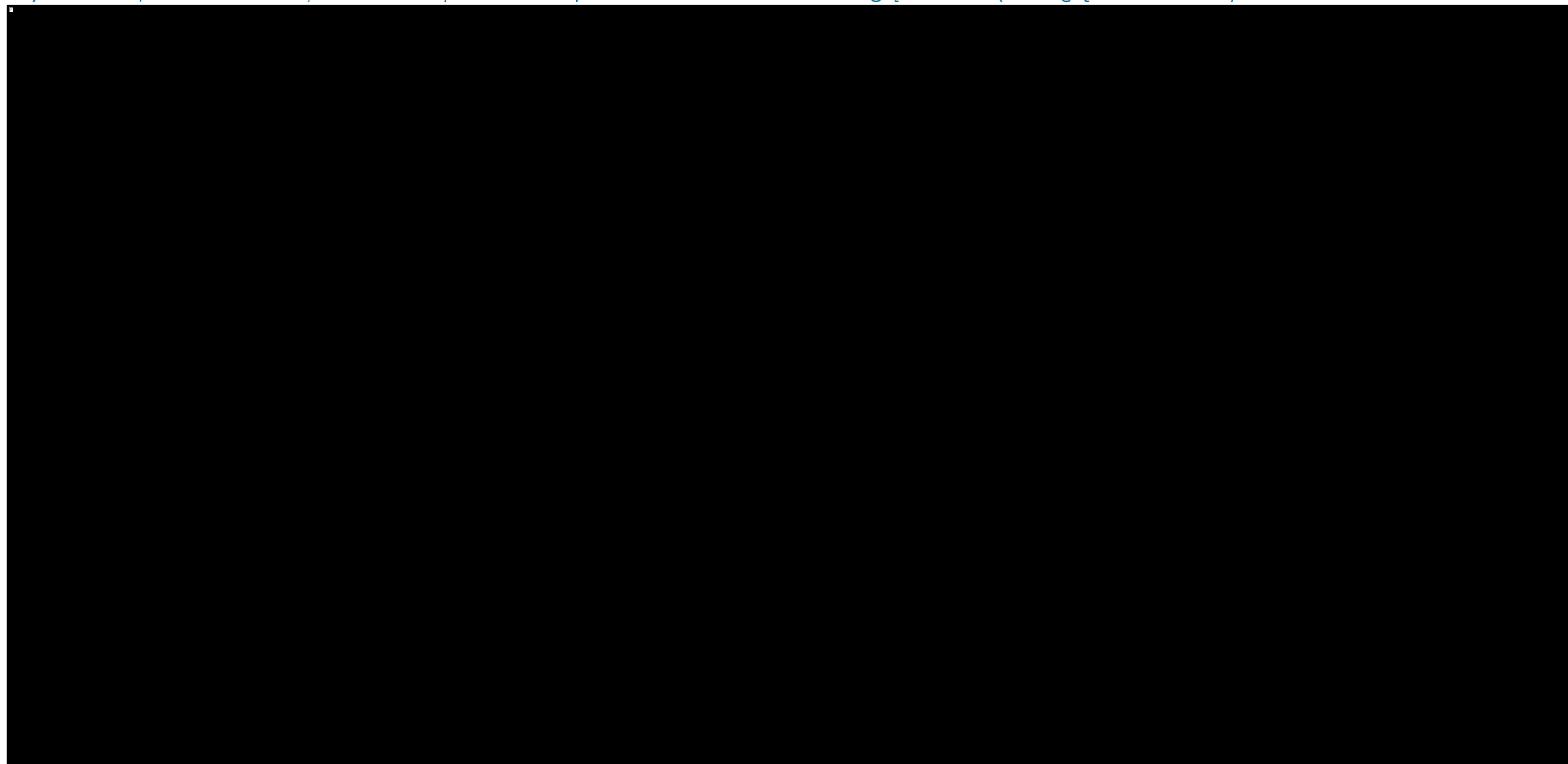
Tabela 48. Wyniki PSA w wariacie z uwzględnieniem RSS.

Strategia leczenia	Benralizumab	SoC	Inkrementalne
Całkowite koszty	████████	████████	████████
Efekty zdrowotne	████████	████████	████████
ICUR	154 393 zł/QALY		

Średni koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w analizie probabilistycznej wyniósł **154 393 zł/QALY**. Jest to wartość bardzo bliska wartości z analizy podstawowej (154 234 zł/QALY, różnica 0,1%).

Niepewność wyników modelu w analizie probabilistycznej przedstawiono graficznie za pomocą wykresu rozrzutu (z ang. *scatter-plot*), w którym każdy punkt umieszczony w płaszczyźnie koszt – użyteczność przedstawia różnicę całkowitych kosztów oraz różnicę wyników zdrowotnych (QALY) między ramionami benralizumabu oraz SoC uzyskaną w pojedynczej próbie. Dodatkowo wartości na wykresie oznaczają wyższy koszt całkowity (oś rzędnych) oraz wyższy efekt zdrowotny (oś odciętych) w grupie benralizumabu.

Wykres 8. Wykres rozrzutu wyników analizy kosztów-użyteczności benralizumabu względem SoC (z uwzględnieniem RSS).

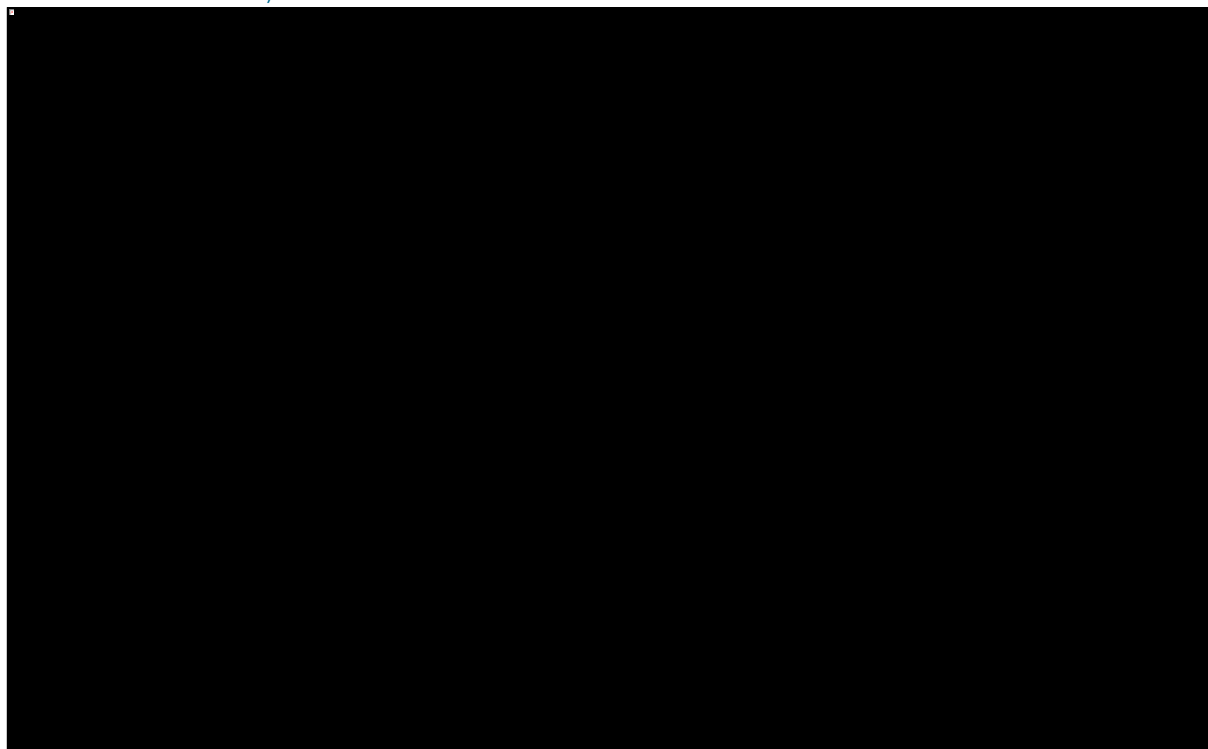


Fasenra (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych

Wyniki analizy probabilistycznej przedstawiono także w postaci krzywej akceptowalności kosztów-efektywności, wyrażającej prawdopodobieństwo kosztowej efektywności benralizumabu jako funkcję gotowości płatnika do zapłaty za jednostkę efektu zdrowotnego (w tym przypadku QALY).

Wykres 9. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności benralizumabu względem SoC (z uwzględnieniem RSS).



Prawdopodobieństwo kosztowej-efektywności terapii benralizumabem przy przyjęciu gotowości do zapłaty równej progowi opłacalności (155 514 zł/QALY) wyniosło [REDACTED].

8.4.2.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

Kolejna tabela przedstawia wyniki analizy probabilistycznej w wariantcie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 49. Wyniki PSA w wariantcie bez uwzględnienia RSS.

Strategia leczenia	Benralizumab	SoC	Inkrementalne
Całkowite koszty	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekty zdrowotne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR		[REDACTED]	

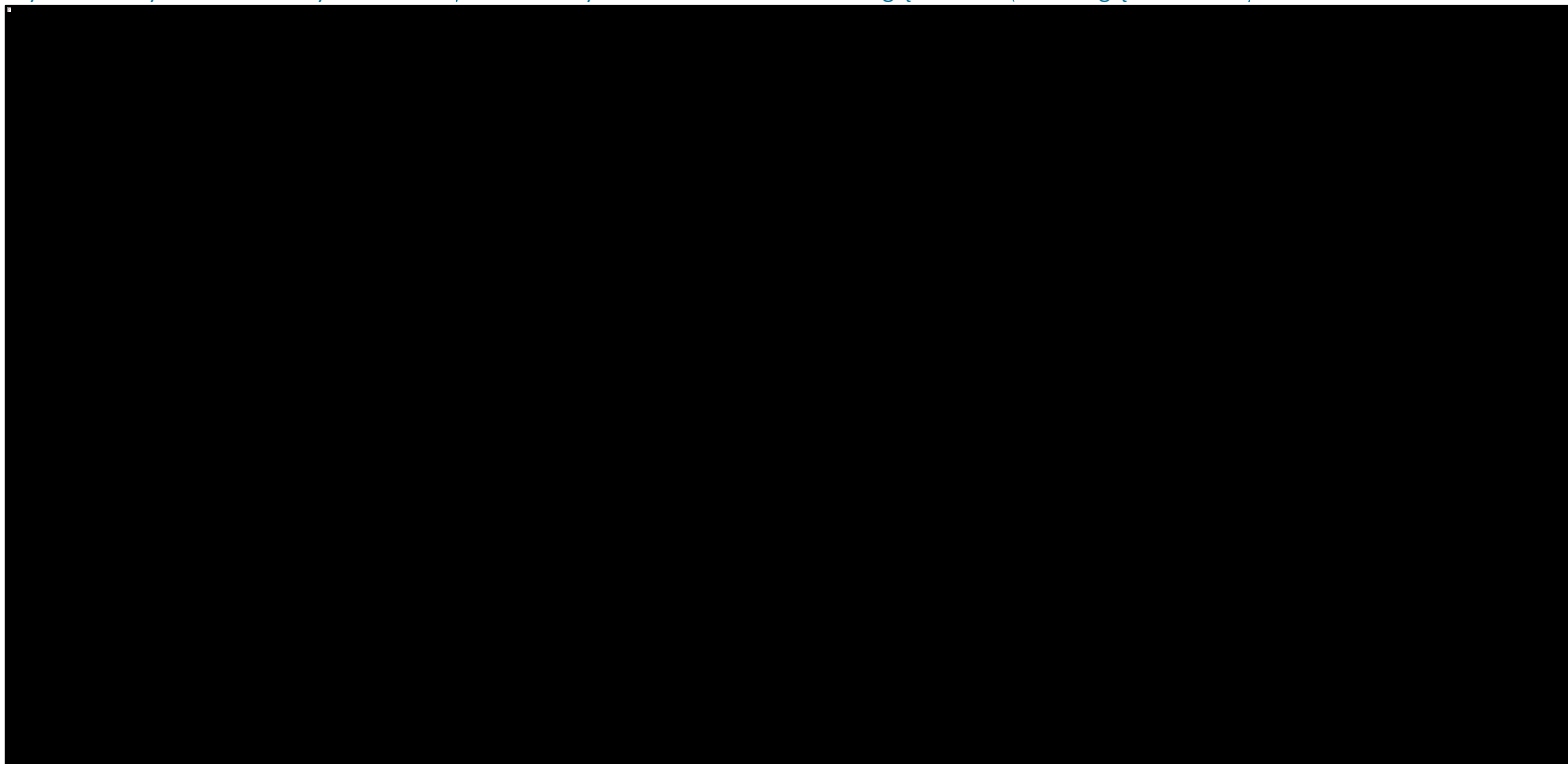
Fasenra (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [REDACTED]



Na następnej stronie załączono wykresu rozrzutu wyników inkrementalnych na płaszczyźnie kosztów-użyteczności.

Wykres 10. Wykres rozrzutu wyników analizy kosztów-użyteczności benralizumabu względem SoC (bez uwzględnienia RSS).

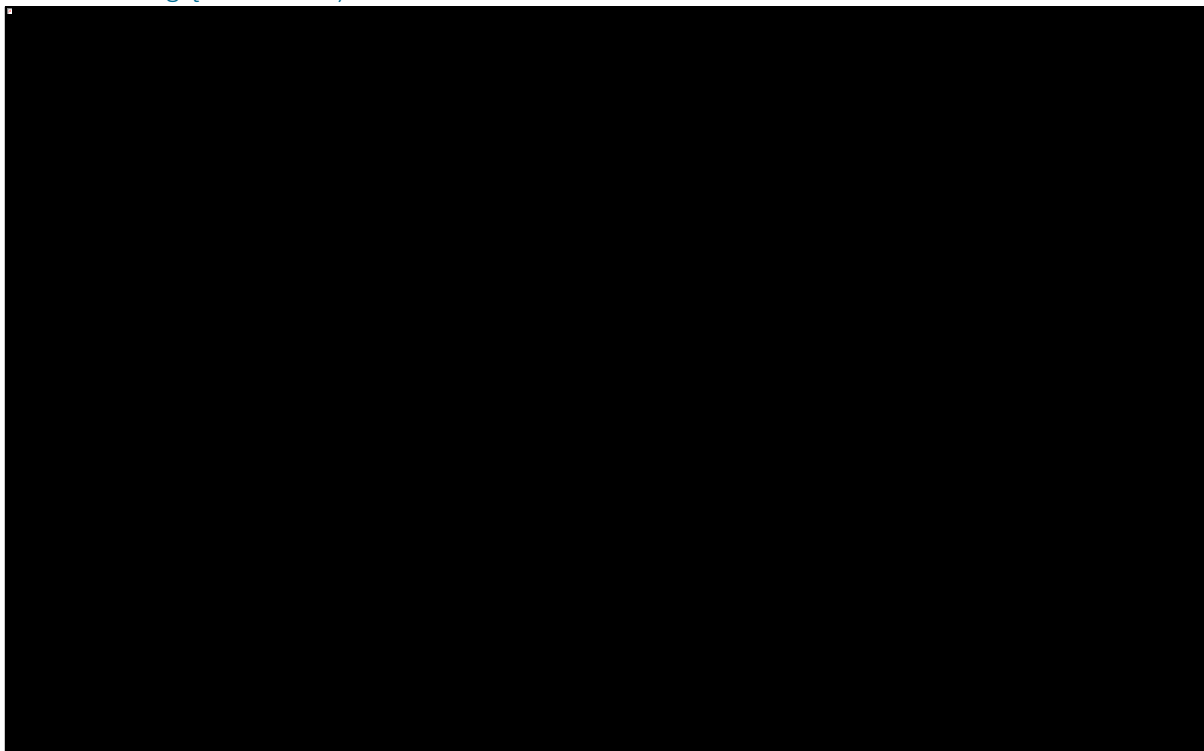


Fasenra (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych

Krzywą akceptowalności kosztów-efektywności przedstawiono na kolejnym wykresie.

Wykres 11. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności benralizumabu względem SoC (bez uwzględnienia RSS).



Prawdopodobieństwo kosztowej-efektywności terapii benralizumabem przy przyjęciu gotowości do zapłaty równej progowi opłacalności (155 514 zł/QALY) wyniosło [REDACTED].

9 Ograniczenia analizy

W poniższym rozdziale zebrano zidentyfikowane ograniczenia analizy, które mogły mieć wpływ na wyniki bądź też stanowić źródło niepewności dla przeprowadzonego modelowania ekonomicznego.

Różnica w długości leczenia pomiędzy programem lekowym a modelem ekonomicznym

W ramach modelowania długości czasu trwania terapii benralizumabem przyjęto, że będzie ona trwała aż do dyskontynuacji z powodów występowania zdarzeń niepożądanych, braku skuteczności lub decyzji pacjenta. Zakończenie leczenia w modelu ekonomicznym możliwe było na jeden z dwóch sposobów:

Fasenra (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [REDACTED]

- W przypadku braku skuteczności benralizumabu – w ósmym tygodniu modelu odbywa się ocena odpowiedzi na leczenie, pacjenci u których nie stwierdzi się wystarczającej poprawy przerywają leczenie i przechodzą do ramienia SoC (Rozdział 5.2.1, str. 36);
- Z innych powodów – w każdym cyklu modelu uwzględniono prawdopodobieństwo przerywania leczenia benralizumabem, na podstawie danych z badania klinicznego ZONDA. [REDACTED]

[REDACTED]

Zapisy programu lekowego zakładają jednak zawieszenie leczenia benralizumabem po upływie 24 miesięcy i możliwość powrotu na leczenie, w przypadku wystąpienia u pacjenta istotnego pogorszenia się stanu zdrowia w okresie do 12 miesięcy od zawieszenia. Uwzględnienie tych zapisów w modelu nie jest jednak możliwe, przez brak danych dotyczących skuteczności klinicznej takiego postępowania, a także odsetków pacjentów, którzy powracają na leczenie z powodu pogorszenia się stanu zdrowotnego.

W konsekwencji wykorzystany model ekonomiczny jest w tym zakresie niezgodny z proponowanym programem lekowym, co stanowi znaczące ograniczenie analizy ekonomicznej.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Liczebność analizowanej podgrupy w badaniach klinicznych

Ocenę efektywności klinicznej benralizumabu oraz standardowej terapii (ICS+LABA+OCS) dokonano na podstawie danych z badań klinicznych *SIROCCO*, *CALIMA*, *ANDHI* oraz *ZONDA* z podgrupy zgodnej z rozważaną (Rozdział 2.1, str. 13), które zostały dostarczone przez Wnioskodawcę na potrzeby adaptacji modelu globalnego.

Z jednej strony pozwoliło to na precyzyjne określenie skuteczności porównywanych interwencji w leczeniu ciężkiej astmy w populacji dokładnie zgodnej z rozważaną, co znacząco zwiększa wiarygodność analizy w zakresie wyznaczonych efektów zdrowotnych, jednakże ma również negatywne przełożenie na liczebność próby pacjentów z badań RCT. Jak przedstawiono szczegółowo w momencie omawiania parametrów klinicznych modelu (Rozdział 5, str. 34 i jego podrozdziały), dla niektórych parametrów, dla których było to możliwe, dokonano połączenia wartości z kilku badań, starając się tym samym zmniejszyć niepewność wyznaczenia danej wartości. Dla części parametrów, jak np. roczne ryzyko przerwania leczenia benralizumabem czy odsetek pacjentów przerywających leczenie OCS po ocenie w 28 tygodniu nie było to możliwe, gdyż dostępne były dane jedynie z jednego badania RCT.

Niska liczebność analizowanej podgrupy w badaniach RCT przekłada się na istotną niepewność w zakresie precyzji wyznaczenie wykorzystanych w analizie wartości, co w oczywisty sposób należy traktować jako pewne ograniczenie dla interpretacji wyników.

Brak utrzymywania się efektów benralizumabu po zakończeniu terapii

W modelu przyjęto konserwatywne założenie, że natychmiast po przerwaniu leczenia benralizumabem, pacjenci przechodzą do ramienia standardowej terapii i naliczane są u nich koszty, efekty zdrowotne oraz wartości użyteczności z tego ramienia. W rzeczywistości korzystny efekt benralizumabu będzie z dużym prawdopodobieństwem, przynajmniej u części pacjentów, utrzymywać się przez pewien okres po zakończeniu leczenia, co jest również uwzględnione w zapisach programu lekowego, które dopuszczają możliwość przerwania leczenia po 24 miesiącach i obserwacji stanu pacjenta – w razie braku jego pogorszenia w okresie jednego roku od przerwania, pacjent jest całkowicie wyłączany z programu. Dopuszczenie takiej możliwości w ramach istniejącego programu lekowego oznacza, że w opinii ekspertów

Fasenra (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych

klinicznych współpracujących z Ministerstwem Zdrowia w trakcie jego projektowania, efekt benralizumabu może utrzymywać się po zakończeniu terapii.

Przyjęte w analizie założenie o całkowitej utracie korzyści klinicznej w momencie przerwania należy zatem traktować jako skrajnie konserwatywne, gdyż uwzględnienie tego aspektu w analizie prowadziłoby do otrzymania dodatkowych efektów zdrowotnych w ramieniu benralizumabu, bez generowania dodatkowych kosztów dla płatnika publicznego.

10 Dyskusja

Celem przeprowadzonej analizy była ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktu Fasentra (benralizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej sterydozależnej benralizumabem (ICD-10 J82)”. Analiza stanowi załącznik do wniosku o rozszerzenie populacji chorych, dla których refundowany jest lek Fasentra o pacjentów z ciężką astmą eozynofilową [REDACTED]. Do wyników analizy odniesiono się w kolejnym rozdziale zawierającym wnioski końcowe (Rozdział 11, str. 93).

W rozważanej populacji chorych, za główny komparator dla benralizumabu uznano leczenie standardowe (SoC, z ang. *Standard of Care*), na które składają się wziewne glikokortykosteroidy oraz długodziałające β 2-mimetyki (ICS+LABA) oraz doustne glikokortykosteroidy (OCS), zgodnie z wymaganiami programu lekowego.

W analizie przyjęto technikę kosztów-użyteczności (CUA, z ang. *Cost-Utility Analysis*), w ramach której wyznaczono koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynikający z dodania benralizumabu do standardowego leczenia. Przyjęcie tej techniki analitycznej wynika z udowodnionej w badaniach klinicznych wyższej skuteczności benralizumabu od komparatora (*AKL Fasentra 2021*), w obliczu której, zgodnie z polskimi wytycznymi HTA (*AOTMiT 2016*), analiza kosztów-użyteczności jest preferowaną techniką w ramach oceny opłacalności kosztowej Fasentra w warunkach polskich.

Źródłem danych klinicznych oraz części danych dotyczących zużycia zasobów były randomizowane badania kliniczne *SIROCCO*, *CALIMA*, *ANDHI* oraz *ZONDA*, w których bezpośrednio porównywano ocenianą interwencję i komparator. Na potrzeby adaptacji modelu do warunków polskiego systemu ochrony zdrowia, Wnioskodawca dostarczył dane z tych badań z podgrupy zgodnej z rozważaną w analizach, co znacząco zwiększa wiarygodność przeprowadzonych oszacowań.

Do oszacowania kosztów związanych z porównywanymi terapiami wykorzystano najnowsze dostępne dane dotyczące ceny leków i świadczeń opieki zdrowotnej w Polsce, udostępniony przez Wnioskodawcę raport dotyczący analizy zużycia zasobów NFZ w leczeniu astmy w latach 2013-2018 (*HTA Consulting 2020*) oraz przygotowane przez autorów modelu globalnego oszacowania kosztów związanych z [REDACTED]. Szeroka i wyczerpująca analiza kosztów i zużywanych zasobów, uwzględniająca wszystkie zidentyfikowane, istotne kategorie kosztowe powiązane z leczeniem ciężkiej astmy, pozwala w sposób wiarygodny oszacować konsekwencje kosztowe refundacji leku Fasenna dla płatnika publicznego.

Dla potwierdzenia wyników wariantu podstawowego przeprowadzono analizę wrażliwości – deterministyczną oraz probabilistyczną. We wszystkich scenariuszach deterministycznej analizy wrażliwości benralizumab pozostawał technologią o wyższej skuteczności oraz wiążącą się z wyższymi kosztami od komparatora. [REDACTED]

[REDACTED] W ramach przeprowadzonej analizy probabilistycznej nie zaobserwowano znaczących odchyleń od wyników wariantu podstawowego – wartość średnia wartość wskaźnika ICUR uległa zmianie o mniej niż 1% w stosunku do wariantu podstawowego.

Zidentyfikowane ograniczenie przeprowadzonej analizy ekonomicznej podsumowano w Rozdziale 9 (str. 88). Związane są one przede wszystkim ze specyfiką polskiego systemu ochrony zdrowia, w którym przez konstrukcję programów lekowych rozważane są zazwyczaj bardzo zawężone podgrupy populacji kwalifikującej się do otrzymania danych leków, co ma wpływ na liczebność populacji włączanej do badań klinicznych, spełniającej kryteria włączenia do programu lekowego i co w konsekwencji prowadzi do niższej wiarygodności oceny punktów końcowych w badaniach w tych zawężonych subpopulacjach.

Celem porównania uzyskanych wyników z innymi opracowaniami, przeprowadzono wyszukiwanie badań ekonomicznych dla rozważanej interwencji w bazach publikacji medycznych (Rozdział 3, str. 19). Do wyników przeglądu włączono trzy analizy ekonomiczne. Dwie z nich dotyczyły porównania benralizumabu z SoC w formie kosztów-użyteczności (*Andersson 2020* i *CADTH 2018*), natomiast trzecia dotyczyła porównania benralizumabu i mepolizumabu w formie minimalizacji-kosztów (*SMC 2019*). W każdej z włączonych analiz ocena wyników klinicznych oparta była na badaniu RCT *ZONDA*, przeprowadzonym w populacji pacjentów przewlekle leczonych OCS, z liczbą eozynofili na poziomie ≥ 150 komórek/ μl . Nie odnaleziono natomiast żadnej analizy dla poszukiwanej subpopulacji [REDACTED]

Fasenna (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [REDACTED]

Obie odnalezione analizy kosztów-użyteczności były oparte na modelach Markowa o zbliżonej strukturze i założeniach. Szczegółowe omówienie przyjętych w nich założeń przedstawiono w Rozdziale 3.2.2 (str.21). Porównanie wyznaczonych w nich kosztów leczenia jest znacząco utrudnione, ze względu na różnice w rozważanych w nich systemach opieki zdrowotnej (szwedzkim i kanadyjskim) oraz polskim. W zakresie efektów zdrowotnych, wyniki tych analiz są istotnie wyższe od wyników przeprowadzonej analizy – w analizie *Andersson 2020* terapia benralizumabem wiązała się z osiągnięciem 14,42 QALY, zaś standardowa terapia z osiągnięciem 13,09 QALY (inkrementalny wynik w wysokości 1,33 QALY). W analizie *CADTH 2018* podano natomiast jedynie wynik inkrementalny, który wyniósł 1,348 QALY na korzyść benralizumabu. Różnica w wynikach pomiędzy odnalezionymi analizami a przeprowadzoną analizą może być częściowo uzasadniona różnymi stopami dyskontowymi - w niniejszej analizie wykorzystano stopę równą 3,5% rocznie, zaś w odnalezionych analizach wykorzystywane były stopy równe odpowiednio 3% oraz 1,5%, a także wysokim rocznym ryzykiem przerwania przyjętym w przeprowadzonej analizie, równym 16,7% rocznie.

Ze względu na przyjęty komparator (mepolizumab) oraz przyjętą technikę (minimalizacja kosztów) w analizie *SMC 2019* nie jest możliwe zestawienie jej wyników z wynikami przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

11 Wnioski końcowe

Zastosowanie produktu leczniczego Fasentra (benralizumab) w terapii ciężkiej astmy eozynofilowej stanowi bardziej skuteczną i bardziej kosztowną strategię w stosunku do obecnie stosowanego leczenia standardowego, na które składa się połączenie ICS+LABA [REDACTED].

Koszt uzyskania dodatkowego QALY (wskaźnik ICUR) wyniósł **154 234 zł/QALY** z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka. Bez uwzględnienia zaproponowanego RSS wartość ICUR wyniosła [REDACTED]. Oznacza to, że benralizumab w rozważanej populacji pacjentów należy uznać za efektywny-kosztowo przy założeniu realizacji proponowanego RSS, gdyż wartość ICUR w tym wariantcie nie przekroczyła ustawowego progu opłacalności wynoszącego obecnie 155 514 zł/QALY.

Strategia zakładająca leczenie pacjentów benralizumabem w dodatku do OCS prowadzi do uzyskania w horyzoncie dożywotnim [REDACTED]. Przekłada się to na efekt inkrementalny w wysokości [REDACTED] względem standardowego leczenia, w którym uzyskano [REDACTED]. Zastosowanie benralizumabu zamiast leczenia standardowego prowadzi zarówno do wydłużenia przeżycia ogólnego ([REDACTED]), jak i zmniejszenia ilości epizodów zaostrzeń astmy, których pacjent doświadcza w przeciągu całego życia ([REDACTED]).

Całkowity zdyskontowany koszt leczenia standardowego ciężkiej astmy eozynofilowej w rozważanej grupie pacjentów [REDACTED]. W ramieniu benralizumabu koszt ten wyniósł [REDACTED]. Główną różnicę w kosztach porównywanych interwencji stanowią koszty lekowe. W ramieniu komparatora założono brak aktywnego leczenia lekiem biologicznym, co wiąże się z niskimi kosztami całkowitymi w tym ramieniu.

Wnioskowane rozszerzenie warunków refundacji leku Fasentra zapewniłoby dostęp do skutecznej opcji leczenia pacjentom, którzy obecnie wykluczeni są z programu lekowego [REDACTED]

[REDACTED]

12 Załączniki

12.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

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

12.2 Analiza dodatkowa: porównanie z omalizumabem

Na etapie analizy problemu decyzyjnego (*APD Fasentra 2021*) jako dodatkowy komparator dla benralizumabu zidentyfikowano obecnie refundowany we wskazaniu leczenia pacjentów z ciężką, niekontrolowaną alergiczną astmą oskrzelową z całkowitym IgE w surowicy na poziomie 30-1500 IU/ml (*MZ 21/12/2020*). Należy zaznaczyć, że u części pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą oskrzelową będą występować cechy zarówno astmy alergicznej IgE-zależnej jak i eozynofilowej. Sugeruje się, że szczególnie w przypadku przyjęcia niższych progów eozynofilii krwi obwodowej pacjenci z astmą alergiczną mogą równocześnie spełniać kryteria rozpoznania astmy eozynofilowej. Wobec powyższego, dla tej grupie pacjentów przeprowadzono dodatkowe porównanie benralizumabu z omalizumabem.

12.2.1 Problem decyzyjny

Populację w analizie dodatkowej stanowią dorośli pacjenci z ciężką, niekontrolowaną alergiczną astmą oskrzelową z całkowitym IgE w surowicy na poziomie 30-1500 IU/ml, spełniający kryteria kwalifikacji do leczenia omalizumabem w ramach programu lekowego B.44, którzy jednocześnie kwalifikują się do wnioskowanego rozszerzenia programu dla benralizumabu, tj. pacjenci z ciężką astmą eozynofilową z eozynofilią [REDACTED].

Porównywanymi interwencjami są połączenia standardowej terapii w ciężkiej astmie (ICS+LABA+OCS) z lekami biologicznymi: omalizumabem i benralizumabem.

Analizę dodatkową przeprowadzono w formie minimalizacji-kosztów (CMA, z ang. *Cost-Minimization Analysis*). Technikę tą wybrano z powodu braku jednoznacznego wykazania wyższości którejkolwiek z porównywanych interwencji. Na etapie analizy klinicznej (*AKL Fasentra 2021*) przeprowadzono porównanie pośrednie, w ramach którego oceniono cztery punkty końcowe: częstość zaostrzeń astmy, FEV₁ (natężona objętość wydechowa 1-sekundowa, mierzona przed podaniem leków rozkurczających oskrzela), kontrolę objawów astmy oraz jakość życia pacjenta. W przypadku częstości zaostrzeń uzyskano istotną statystycznie różnicę na korzyść benralizumabu, zaś w przypadku kontroli objawów astmy – na korzyść omalizumabu. W pozostałych dwóch punktach końcowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic. Przeprowadzone porównanie pośrednie związane jest jednak z wieloma ograniczeniami, które szczegółowo opisane w ramach AKL, jako główne z nich należy wymienić niezgodność populacji w porównywanych badaniach pomiędzy ramionami benralizumabu (w którym wykorzystano

dane z badań *SIROCCO/CALIMA* i *ANDHI* z podgrupy zgodnej z rozważaną) a omalizumabu (które dotyczą ogólnej populacji pacjentów z ciężką astmą alergiczną).

12.2.2 Strategia i technika analityczna

Na potrzeby dodatkowego porównania przygotowano *de novo* model ekonomiczny w arkuszu *Microsoft Excel® 2010*. W ramach modelowania wyznaczono koszty terapii benralizumabem (+ SoC) oraz omalizumabem (+ SoC) ponoszone przez płatnika publicznego w pierwszych dwóch latach leczenia. Ze względu na przyjętą technikę analityczną, w analizie dodatkowej nie oceniano efektów zdrowotnych osiągniętych przez obie interwencje.

12.2.3 Analiza kosztów

Analizę kosztów przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego, PPP), uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne leczenia ciężkiej astmy:

- w programie leczenia ciężkiej astmy alergiczej IgE zależnej (omalizumab) i ciężkiej astmy eozynofilowej (benralizumab)
- w ramach leczenia standardowego (SoC).

Wybór źródeł danych oparto na perspektywie analizy. Wyceny jednostkowe zużywanych zasobów – leków i świadczeń, oparto na obowiązujących zarządzeniach Prezesa NFZ oraz aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia (*MZ 21/12/2020*).

W ramach analizy kosztów wykorzystano również udostępnione przez Wnioskodawcę opracowanie danych NFZ dotyczące oceny zużycia zasobów medycznych i kosztów leczenia pacjentów z ciężką astmą oskrzelową w Polsce (*HTA Consulting 2020*). Na jego podstawie oszacowano koszty lekowe SoC (połączenie ICS + LABA), monitorowania astmy w trakcie leczenia SoC, a także średni koszt innych świadczeń zdrowotnych związanych z astmą, takich jak np. rehabilitacja pacjenta. Do przygotowanej w ramach opracowania analizy włączano wszystkich pacjentów (na podstawie kodów PESEL), którzy:

- Kiedykolwiek w latach 2009-2018 byli konsultowani specjalistycznie lub hospitalizowani z rozpoznaniem o kodzie ICD-10 J45 (lub z subkodami J45.0 lub J45.1 lub J45.8 lub J45.9),

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] W rozważanym okresie 12 miesięcy wymienione leki mogły być stosowane zamiennie.

12.2.3.1 Koszty w programie lekowym

12.2.3.1.1 Koszt benralizumabu

Wnioskowane ceny urzędowe produktu leczniczego Fasentra, roztwór do wstrzykiwań w ampuło-strzykawce, 30 mg, zamieszczono w poniższej tabeli (zob. Tabela 50). Szczegółowo wnioskowane warunki refundacji produktu leczniczego Fasentra przedstawiono w Rozdziale 2.5.

Tabela 50. Ceny urzędowe produktu leczniczego Fasentra (benralizumab).

Kategoria	Cena
Fasentra, roztwór do wstrzykiwań w ampuło-strzykawce, 30 mg	
Cena zbytu netto	[REDACTED]
Cena hurtowa brutto	[REDACTED]
Limit finansowania	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Fasentra (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]

Benralizumab podawany jest w jednorazowych wstrzyknięciach po 30 mg (1 opakowanie jednostkowe) w odstępach:

- Co 4 tygodnie – dla pierwszych trzech podań,
- Co 8 tygodni – dla każdego kolejnego podania.

Oznacza to, że na pierwszy rok leczenia przypada 8 podań leku Fasentra, zaś na każdy kolejny średnio 6,5 podania rocznie. Na tej podstawie wyznaczono roczny koszt terapii benralizumabem okresie dwuletniej terapii.

Tabela 51. Roczny koszt benralizumabu.

Lata od rozpoczęcia leczenia	Koszt lekowy na podanie	Liczba podań [rocznie]	Roczny koszt terapii
Z uwzględnieniem RSS			
1. rok terapii	[REDACTED]	8,0	[REDACTED]
2. rok terapii	[REDACTED]	6,5	[REDACTED]
Bez uwzględnienia RSS			
1. rok terapii	[REDACTED]	8,0	[REDACTED]
2. rok terapii	[REDACTED]	6,5	[REDACTED]

Zgodnie z propozycją Wnioskodawcy, w przypadku rozszerzenia programu lekowego dla benralizumabu o populację pacjentów z ciężką astmą eozynofilową [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

12.2.3.1.2 Koszt omalizumabu

Obowiązujące ceny urzędowe produktów leczniczych zawierających omalizumab (Xolair®), refundowanych w programie leczenia ciężkiej astmy alergicznej (MZ 21/12/2020), przedstawia Tabela 52.

Tabela 52. Ceny urzędowe produktu leczniczego Xolair® (omalizumab).

Produkt leczniczy	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
Xolair®, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg	1 404,00 zł	1 474,20 zł	1 474,20 zł
Xolair®, roztwór do wstrzykiwań, 75 mg	702,00 zł	737,10 zł	737,10 zł

Rzeczywiste ceny efektywne omalizumabu są kształtowane przez postępowania przetargowe, tj. są zależne od cen wynegocjowanych przez świadczeniodawców w ramach przetargów na dostawy leków. Według danych DGL NFZ dotyczących liczby i wartości zrefundowanych opakowań leków refundowanych (DGL 28/06/2019), średnia cena efektywna produktu Xolair w ostatnim dostępnym miesiącu (marzec 2019 r.) wyniosła 1 451,02 zł za opakowanie 150 mg i 725,50 zł za opakowanie 75 mg, tj. 9,67 zł za miligram substancji czynnej (dane publikowane w późniejszym okresie nie obejmują liczby zrefundowanych opakowań, w związku z czym nie jest możliwe wyznaczenie ceny efektywnej za opakowanie jednostkowe).

W celu zidentyfikowania najbardziej aktualnych cen efektywnych produktu Xolair przeszukano dodatkowo zasoby bazy przetargów „Platforma zakupowa - Open Nexus”, dostępnej online na stronie <https://platformazakupowa.pl/>. We wszystkich odnalezionych postępowaniach rozstrzygniętych w 2020 roku, cena za miligram omalizumabu wynosiła 9,58 zł. W przeliczeniu na opakowanie jednostkowe, cena za opakowanie Xolair 150 mg wynosiła najczęściej 1 436,52 zł (w zakresie 1 436,42 zł - 1 436,53 zł). Ceny te są niższe zarówno od limitu finansowania (9,83 zł/mg) jak i od ostatnich raportowanych przez DGL cen efektywnych z marca 2019 roku (9,67 zł/mg), w związku z czym w analizie przyjęto konserwatywnie ceny omalizumabu z przetargów, tj. 1 436, 52 zł za opakowanie zawierające 150 mg i 718,26 zł za opakowanie zawierające 75 mg (9,5768 zł/mg).

Właściwą dawkę omalizumabu oraz częstość jej podawania określa się na podstawie początkowego stężenia IgE (IU/ml) oznaczanego przed rozpoczęciem leczenia oraz masy ciała pacjenta (kg). Na podstawie wyników tych oznaczeń każdorazowo można zastosować od 75 mg do 600 mg produktu leczniczego Xolair w 1 do 4 wstrzyknięciach. W poniższej tabeli przedstawiono przelicznik dawek służący do określenia dawki omalizumabu u dorosłych, dzieci i młodzieży (*ChPL Omalizumab*).

Tabela 53. Dawki produktu leczniczego Xolair (w miligramach na dawkę) podawane we wstrzyknięciu podskórnie co 2 lub co 4 tygodnie (*ChPL Omalizumab*).

Początkowe IgE [IU/ml]	Masa ciała [kg]									
	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	375
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600	450	525
>400-500	225	300	450	450	600	600	375	375	525	600
>500-600	300	300	450	600	600	375	450	450	600	
>600-700	300	225	450	600	375	450	450	525		
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1000	225	300	375	450	525	600				
>1000-1100	225	300	375	450	600					
>1100-1200	300	300	450	525	600				NIE PODAWAĆ – dane dotyczące zalecanej dawki niedostępne	
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

Legenda:

Podawać co 4 tygodnie

Podawać co 2 tygodnie

Maksymalna zalecana dawka omalizumabu wynosi 600 mg co dwa tygodnie (*ChPL Omalizumab*).

W celu ustalenie średniego zużycia omalizumabu wykonano szybki przegląd w bazach Pubmed, Embase oraz w wyszukiwarce internetowej google.com ukierunkowany na ustalenie rozkładu dawkowania omalizumabu w rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce. W ramach przeglądu odnaleziono dwie pełne publikacje (*Jahnz-Różyk 2018, Kupryś-Lipińska 2016*) oraz trzy prezentacje autorstwa prof. Kariny Jahnz-Różyk, w których przedstawiono dane dotyczące leczonych omalizumabem chorych z astmą alergiczną w ramach programu lekowego w Polsce. Zestawienie danych dotyczących średniego zużycia

omalizumabu w programie lekowym w przeliczeniu na pacjenta w czasie 4-tygodniowego cyklu leczenia przedstawia Tabela 54.

Tabela 54. Dawkowanie omalizumabu podawanego w ramach programu lekowego w Polsce.

Źródło	Charakterystyka populacji	Średnie zużycie omalizumabu na 4 tygodnie
<i>Jahnz-Różyk 2014</i>	Liczebność: 252 (kobiety: 156; mężczyźni: 96); Średni wiek: 45,5 lat; Waga: kobiety: 71,35 kg; mężczyźni: 83,3 kg; IgE: kobiety: 310,8 IU/ml; mężczyźni: 324,8 IU/ml.	Kobiety: 488,46 mg Mężczyźni: 583,00 mg Kobiety + mężczyźni: 524,48 mg *
<i>Jahnz-Różyk 2018, Jahnz-Różyk 2015a</i>	Liczebność: 85 (kobiety: 52; mężczyźni: 33); Średni wiek: 44,92 (±14,09) lat; Waga: 77,36 (±18,21) kg; IgE: 338,96 (±260,49) IU/ml.	511,2 mg **
<i>Jahnz-Różyk 2015b</i>	Liczebność: 345; Średni wiek: bd.; Waga: 74,15-74,79 kg; IgE: 294-502 IU/ml.	486,26-505,26 mg (średnio: 495,76 mg) ^{^^} 3,27-4,22 fiolek 150 mg/pacjent [^]
<i>Kupryś-Lipińska 2016</i>	Liczebność: 53; Średni wiek: 45,8 lat Waga: bd.; IgE: 251 IU/ml.	Rozkład dawkowania (dawka/4 tyg. / częstość podawania): 150 mg/4 tyg. – 32,1% 300 mg / 4 tyg. – 22,6% 450 mg / 4 tyg. – 9,4% 600 mg / 4 tyg. – 18,9% 750 mg / 2 tyg. – 1,9% 900 mg / 2 tyg. – 9,4% 1 200 mg / 2 tyg. – 5,7% średnio: 438,9 mg #

* średnia ważona;

** obliczone na podstawie podanego rocznego zużycia OMA na pacjenta (6 645 mg), jako 6 645 mg / 13;

^{^^} oszacowanie własne na podstawie dostępnych danych;

[^] w prezentacji *Jahnz-Różyk 2015a* podano średnią liczbę ampulek o zawartości 300 mg na pacjenta, co porównując z podanymi średnimi dawkami omalizumabu na pacjenta wydaje się błędem edytorskim, poza tym w chwili obecnej w Polsce nie ma dostępnych ampulek o zawartości 300 mg omalizumabu- prawdopodobnie prawidłowa wartość powinna wynosić: ampulka a 150 mg;

obliczone na podstawie podanego rozkładu dawkowania omalizumabu.

Szczegółowe dane na temat charakterystyki populacji polskiej uczestniczącej w programie lekowym leczenia astmy ciężkiej omalizumabem odnaleziono w dwóch prezentacjach prof. Kariny Jahnz-Różyk, z 2014 roku (dane dla 252 pacjentów, *Jahnz-Różyk 2014*) oraz z 2015 roku (dane dla 85 pacjentów, *Jahnz-Różyk 2015a*), jak również w pełnych publikacjach: *Jahnz-Różyk 2018* (uwzględniono tę samą kohortę 85 pacjentów, co w *Jahnz-Różyk 2015a*) i *Kupryś-Lipińska 2016* (dane dla 53 pacjentów). Poza tym informacje dotyczące polskiej populacji chorych leczonych omalizumabem zostały również zidentyfikowane w prezentacji *Jahnz-Różyk 2015b*, jednakże sposób przedstawienia danych dotyczących zużycia leku uniemożliwił ich jednoznaczną interpretację. Należy zaznaczyć, że prezentowane dane dla populacji

uczestniczącej w programie lekowym leczenia astmy ciężkiej omalizumabem obejmują również populację dzieci (12-18 lat), którzy stanowią <10% chorych leczonych w programie. Ponieważ brak jest szczegółowych informacji pozwalających określić dawkowanie omalizumabu osobno w populacji dorosłych oraz populacji dzieci, prezentowana średnia dawka omalizumabu może nie do końca odpowiadać rzeczywistej dawce stosowanej u dorosłych chorych, choć ryzyko błędu jest niewielkie z uwagi na niewielki udział osób w wieku od 12 do 18 lat w tej populacji.

Warto zaznaczyć, że odnalezione dane dotyczą kohorty pacjentów objętych terapią w pierwszych latach po wprowadzeniu programu lekowego (2013-2014 rok). Jednym z obowiązujących w tym okresie kryteriów włączenia do leczenia omalizumabem było częste stosowanie doustnych glikokortykosteroidów w przeszłości, w tym w okresie ostatnich 6 miesięcy. W związku z tym można uznać, że populacja analizowana w ww. badaniach jest porównywalna pod względem ciężkości choroby z populacją docelową niniejszej analizy. Należy jednak zaznaczyć, że dane dotyczące zużycia omalizumabu w podgrupie pacjentów spełniających kryterium astmy eozynofilowej nie są dostępne, w związku z czym konieczne było wykorzystanie danych pochodzących z ogólnej populacji leczonej omalizumabem bez względu na kryterium liczby eozynofili.

Po przeanalizowaniu wszystkich zidentyfikowanych źródeł danych dotyczących zużycia omalizumabu w populacji chorych z ciężką astmą za najbardziej wiarygodne dane dotyczące polskiej populacji uznano informacje przedstawione w publikacji *Jahnz-Różyk 2018* oraz w prezentacji *Jahnz-Różyk 2015a*, w których przedstawiono średnie roczne zużycie omalizumabu w kohorcie 85 pierwszych pacjentów którzy ukończyli pierwszy rok terapii w programie lekowym (6 645 mg / pacjenta/rok, tj. 511,2 mg w przeliczeniu na 4 tygodnie).

Nieco wyższe oszacowanie średniej dawki omalizumabu (524,48 mg/cykl) uzyskano w grupie 252 chorych leczonych w programie lekowym w różnych ośrodkach w Polsce (*Jahnz-Różyk 2014*), natomiast alternatywne dane pochodzące z analizy 53 pacjentów leczonych omalizumabem (*Kupryś-Lipińska 2016*) wskazują na niższe zużycie omalizumabu (średnio 438,9 mg / 4 tyg.). Ze względu na niską liczebność badanej próby jak również fakt, że dane pochodziły z pojedynczego ośrodka, oszacowania z badania *Kupryś-Lipińska 2016* uznano za mniej reprezentatywne dla rozważanej populacji; dawkowanie omalizumabu z analiz *Jahnz-Różyk 2014* i *Kupryś-Lipińska 2016* testowano w ramach analizy wrażliwości. Zbiorcze zestawienie danych dotyczących zużycia omalizumabu przyjętych w analizie podstawowej oraz w analizie wrażliwości zamieszczono w poniższej tabeli.

Fasenra (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych

Tabela 55. Zużycie omalizumabu w analizie podstawowej oraz w analizie wrażliwości.

Wariant analizy	Zużycie omalizumabu / 4 tyg.	Źródło
Podstawowa	511,2 mg	<i>Jahnz-Różyk 2018, Jahnz-Różyk 2015a</i>
Wrażliwości (min.)	438,9 mg	<i>Kupryś-Lipińska 2016</i>
Wrażliwości (max.)	524,48 mg	<i>Jahnz-Różyk 2014</i>

Roczny koszt omalizumabu w wariantcie podstawowym analizy, wyznaczony na podstawie średniej ceny jednostkowej (9,5768 zł) i rocznego zużycia leku (6 645 mg), wynosi 63 637,84 zł.

Tabela 56. Roczny koszt omalizumabu (analiza podstawowa).

Lata od rozpoczęcia leczenia	Koszt leku za mg	Liczba zużytych mg / rok	Roczny koszt terapii
1. rok terapii	9,5768 zł	6 645 mg *	63 637,84 zł
2. rok terapii			

* 511,2 mg × 13 (*Jahnz-Różyk 2018*).

W wariantach analizy wrażliwości, roczny koszt omalizumabu wynosi odpowiednio 54 642,35 zł (dawkowanie z *Kupryś-Lipińska 2016*) i 65 296,33 zł (dawkowanie z *Jahnz-Różyk 2014*).

12.2.3.1.3 Koszt podania leków w programie

Produkty lecznicze Fasentra (benralizumab) i Xolair (omalizumab) są podawane w formie podskórnej. Biorąc pod uwagę zakładany sposób refundacji (program lekowy) założono, że administracja leków może być rozliczana poprzez świadczenia „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” o koszcie jednostkowym 108,16 zł – w przypadku administracji w ramach wizyty ambulatoryjnej oraz „Hospitalizacja związana z wykonaniem programu” lub „Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” o koszcie jednostkowym 486,72 zł – w przypadku administracji związanej z koniecznością pobytu na oddziale szpitalnym (*DGL 162/2020*).

Częstość rozliczania poszczególnych typów świadczeń wyznaczono w oparciu o analizę danych NFZ, publikowanych w ramach sprawozdania z działalności Funduszu za IV kwartał 2019 r. (*UR NFZ 6/2020/III*). Do analizy włączono dane dotyczące programu lekowego B.44 w ramach którego refundowane są obecnie omalizumab, mepolizumab oraz benralizumab (*MZ 21/12/2020*). Wykorzystane dane przedstawia poniższa tabela.

Tabela 57. Liczba świadczeń powiązanych z realizacją programu lekowego B.44 rozliczonych w 2019 roku.

Świadczenie	Przypisany rodzaj administracji	Liczba rozliczonych jednostek	Udział w łącznej liczbie świadczeń
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu (kod: 5.08.07.0000001)		149	
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (kod: 5.08.07.0000003)	Hospitalizacja	9 344	95,6%
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (kod: 5.08.07.0000004)	Wizyta ambulatoryjna	436	4,4%
Razem		9 929	100,0%

Na podstawie danych NFZ ustalono, że dominującym sposobem realizacji programu lekowego B.44 jest hospitalizacja pacjenta. Dane te posiadają wprawdzie pewne ograniczenie, gdyż dotyczą one nie tylko benralizumabu, a także (przede wszystkim) omalizumabu i mepolizumabu. Leki te jednak administrowane są również bez wstrzyknięciach, przez co rozkład administracji pomiędzy wizyty ambulatoryjne a hospitalizacje nie powinien znacząco różnić się w przypadku tych trzech leków.

Uwzględniając wyznaczone udziały poszczególnych form administracji oraz koszty jednostkowe świadczeń, średni ważony koszt administracji na podanie benralizumabu i omalizumabu wynosi 470,10 zł.

Roczny koszt podania leków obliczono przy następujących założeniach:

- 8 podań w pierwszym i średnio 6,5 podań benralizumabu w drugim roku leczenia
15,2 podań omalizumabu rocznie; liczbę tę wyznaczono w oparciu o rozkład dawkowania omalizumabu przedstawiony w analizie *Kupryś-Lipińska 2016* (zob. Tabela 54), zgodnie z którym w 17% przypadkach lek jest podawany co 2 tygodnie, a w 83% - co 4 tygodnie (dane dotyczące częstotliwości podawania omalizumabu w badaniu *Jahnz-Różyk 2018*, będącym podstawowym źródłem danych dotyczących średniej dawki OMA, nie były dostępne).

Tabela 58. Koszty administracji w przeliczeniu na cykl modelu.

Leczenie	Lat od rozpoczęcia leczenia	Koszt administracji na podanie	Liczba podań [rocznie]	Roczny koszt administracji
Benralizumab	1. rok terapii	470,10 zł	8,0	3 760,77 zł
	2. rok terapii		6,5	3 055,63 zł
Omalizumab	1. rok terapii	470,10 zł	15,2	7 150,17 zł
	2. rok terapii			

Roczny koszt podania benralizumabu oszacowano na 3,8 i 3,1 tys. zł kolejno w pierwszym i drugim roku leczenia, natomiast koszt podania omalizumabu – 7,2 tys. zł w każdym roku leczenia.

12.2.3.1.4 Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w programie

Zakres badań przy kwalifikacji oraz w ramach monitorowania we wnioskowanym programie lekowym jest zbliżony do zapisów aktualnego programu lekowego B.44 (MZ 21/12/2020). W związku z powyższym przyjęto, że roczny ryczałt za diagnostykę w programie lekowym dla benralizumabu będzie równy rocznemu ryczałtowi w istniejącym programie, wynoszącemu 984,80 zł (świadczenie „Diagnostyka w programie leczenia ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej oraz ciężkiej astmy eozynofilowej”, DGL 162/2020).

Roczne koszty diagnostyki podczas leczenia benralizumabem i omalizumabem podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 59. Koszty związane z diagnostyką oraz monitorowaniem w programie lekowym.

Rodzaj terapii	Źródło oszacowania	Roczny koszt diagnostyki
Benralizumab	Diagnostyka w ramach programu lekowego	984,80 zł
Omalizumab	Diagnostyka w ramach programu lekowego	984,80 zł

12.2.3.2 Koszty leczenia standardowego (SoC)

W zakresie kosztów leczenia standardowego (SoC) uwzględniono odrębnie dwa rodzaje terapii:

- Leczenie wziewnymi glikokortykosteroidami oraz długodziałającymi β 2-mimetykami (ICS+LABA), którego koszt oszacowano na podstawie opracowania danych dotyczących zużycia zasobów NFZ wśród pacjentów z ciężką astmą,

- [REDAKTOWANE]

Opracowanie danych odnośnie zużycia świadczeń NFZ w grupie pacjentów z ciężką astmą oskrzelową (identyfikowaną na podstawie zużycia kortykosteroidów) wskazuje, że w 2018 roku średni koszt lekowy na jednego pacjenta wynosił około 861,00 zł. Oszacowanie to uwzględnia ogólny koszt leków z grupy leków R03 (leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych) według klasyfikacji ATC (z ang. *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System*), grupa ta obejmuje w szczególności wziewne kortykosteroidy (ICS) oraz długodziałające β 2-mimetyki (LABA). Koszt ten również

Fasenra (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [REDAKTOWANE]

skorygowano o wskaźnik CPI w kategorii „Zdrowie” pomiędzy 2018 a 2019 rokiem (równy 103,2), otrzymując tym samym koszt roczny 888,55 zł, który przyjęto w analizie.

[Redacted text block]

Tabela 60. [Redacted title]

Wartość	Ramię benralizumabu	Ramię placebo (SoC)	Razem
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

¹⁾ Zużycie obliczono ważąc średnie zużycie z obu ramion liczebnością próby.

[Redacted text block]

Tabela 61. [Redacted title]

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

Fasenra (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [Redacted]

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

Tabela 62. [REDACTED]

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

Tabela 63. Koszty związane z diagnostyką oraz monitorowaniem.

Rodzaj terapii	Źródło oszacowania	Roczny koszt diagnostyki i monitorowania
Standardowa terapia	Średni koszt świadczeń ambulatoryjnej opieki specjalistycznej na jednego pacjenta w 2018 r.	506,72 zł

W modelu uwzględniono również koszty innych świadczeń zdrowotnych związanych z astmą. Do oszacowania ich wielkości ponownie posłużono się opracowaniem danych NFZ udostępnionym przez Wnioskodawcę. Opracowanie uwzględniało koszty w kategorii rehabilitacji leczniczej, które oszacowano na

Fasenra (benralizumab) w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [REDACTED]

średnio 188,00 zł na pacjenta (w 2018 roku). Po korekcie o wartość wskaźnika CPI w kategorii „Zdrowie” pomiędzy latami 2018-2019 (równego 103,2), roczny koszt rehabilitacji leczniczej na jednego pacjenta w modelu wyniósł 194,02 zł. Koszt ten przyjęto jako jednakowy dla każdej z uwzględnionych strategii (benralizumab; omalizumab; SoC).

12.2.3.3 Koszty leczenia zaostrzeń

W modelu uwzględniono trzy typy zaostrzeń astmy:

- Wymagające podania ustnych glikokortykosteroidów,
- Prowadzące do wizyty na oddziale ratunkowym,
- Prowadzące do hospitalizacji pacjenta.

Częstotliwość występowania epizodów oraz udziały poszczególnych typów zaostrzeń omówiono szerzej w Rozdziale 5.2.2 (str. 37). Koszty jednostkowe poszczególnych typów oszacowania na podstawie zużycia zasobów w trakcie każdego z nich.

Koszt zaostrzenia wymagającego podania OCS oszacowano, na podstawie zużycia OCS na epizod przyjętego w modelu globalnym: założono, że pacjentowi podawana jest doraźna, ratunkowa dawka OCS w wielkości 50 mg/dzień przez okres jednego tygodnia (7 dni). Dodatkowo do kosztów epizodu doliczono koszt wizyty lekarskiej, związanej z oceną stanu pacjenta (44 zł, „W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu”, DSOZ 25/2020).

Tabela 64. Oszacowanie koszty za epizod zaostrzenia wymagający podania OCS.

	Wartość
Dni terapii	7
Dzienna dawka	50 mg
Koszt za miligram	0,0455 zł
Koszt wizyty lekarskiej	44,00 zł
Całkowity koszt za epizod	59,91 zł

Koszt wizyty na oddziale ratunkowej związanej z leczeniem zaostrzenia astmy przyjęto za publikacją *Pli-sko 2003*. Koszt oszacowany na 2003 r. równy 172,60 zł przekonwertowano na aktualny na 2019 r., wykorzystując w tym celu skumulowaną wartość wskaźnika CPI w kategorii „Zdrowie” w latach 2003-2019, równą 143,7. Obliczoną w ten sposób wartość 248,10 zł wykorzystano w analizie, uznając, że zawiera ona komplet świadczeń i leków podawanych pacjentowi w trakcie epizodu zaostrzenia.

Koszt hospitalizacji obliczono na podstawie danych NFZ (portal *statystki.nfz.pl*). Leczenie szpitalne astmy odbywa się w ramach jednej z dwóch grup JGP: D10E „Dychawica oskrzelowa > 65 R.Ż.” lub D10F „Dychawica oskrzelowa < 66 R.Ż.”. Średni koszt hospitalizacji obliczono ważąc koszty jednostkowe hospitalizacji w obu tych grupach, liczbą hospitalizacji w ich ramach w 2019 r.

Tabela 65. Ważony koszt hospitalizacji związanej z leczeniem zaostrzenia astmy.

Grupa JGP	Jednostkowy koszt hospitalizacji	Liczba hospitalizacji (udział)	Ważony koszt hospitalizacji
D10E „Dychawica oskrzelowa > 65 R.Ż.”	4 073,34 zł	10 412 (34%)	1 395,72 zł
D10F „Dychawica oskrzelowa < 66 R.Ż.”	2 644,25 zł	19 975 (66%)	1 738,21 zł
Hospitalizacja związana z epizodem astmy		30 387 (100%)	3 133,92 zł

Podsumowanie wyznaczonych kosztów za epizod zaostrzenia astmy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 66. Koszt na epizod zaostrzenia objawów astmy.

Typ zaostrzenia	Koszt na epizod
Wymagające podania OCS	59,91 zł
Wizyta ambulatoryjna	248,10 zł
Hospitalizacja	3 133,92 zł

Powyższe koszty jednostkowe wykorzystano w modelu do wyznaczenia kosztu wystąpienia epizodu zaostrzenia, naliczając je w przypadku wystąpienia epizodu, proporcjonalnie do liczby i udziałów poszczególnych typów zaostrzeń (Tabela 8).

Tabela 67. Dane dotyczące częstotliwości oraz podziału na kategorie zaostrzeń choroby.

Parametr	Benralizumab	Brak leczenia biologicznego
Roczna częstotliwość występowania zaostrzeń	0,728	2,447
Odsetek zaostrzeń wymagających zwiększenia dawki OCS	87,5%	88,1%
Odsetek zaostrzeń wymagających wizyty ambulatoryjnej	8,3%	4,8%
Odsetek zaostrzeń wymagających hospitalizacji	4,2%	7,1%

Ze względu na brak dowodów na istotne różnice w skuteczności między benralizumabem a omalizumabem, roczny koszt leczenia zaostrzeń w okresie leczenia omalizumabem przyjęto na poziomie benralizumabu.

Tabela 68. Roczny koszt leczenia zaostrzeń astmy.

Rodzaj leczenia	Koszt roczny
Benralizumab	148,32 zł
Omalizumab	148,32 zł
Leczenie standardowe	148,32 zł

12.2.3.4 Zestawienie zbiorcze rocznych kosztów

Zestawienie rocznych kosztów dla poszczególnych strategii leczenia przedstawia Tabela 69.

Tabela 69. Zestawienie rocznych kosztów technologii opcjonalnych.

Kategoria kosztów	Benralizumab	Omalizumab	Brak leczenia biologicznego
Koszt leku w programie	[REDACTED]	63 637,84 zł	-
[REDACTED]	[REDACTED]	-	-
Koszt podania leku w programie	3 760,77 zł (Rok 1); 3 055,63 zł (Rok 2)	7 150,17 zł	-
Koszt diagnostyki i monitorowania w programie	984,80 zł	984,80 zł	-
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt SoC – ICS+LABA	888,55 zł	888,55 zł	888,55 zł
Koszt SoC – inne świadczenia	194,02 zł	194,02 zł	700,73 zł
Koszt leczenia zaostrzeń	148,32 zł	148,32 zł	705,79 zł

12.2.4 Wyniki analizy minimalizacji kosztów

12.2.4.1 Analiza podstawowa

W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty uzyskane w modelu, przypadające na jednego pacjenta w horyzoncie pierwszych dwóch lat leczenia z wykorzystaniem benralizumabu (+ SoC) lub omalizumabu (+ SoC).

Fasenra (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [REDACTED]

Tabela 70. Wyniki analizy minimalizacji kosztów.

Kategoria		Benralizumab	Omalizumab	Inkrementalne
Koszty lekowe	Z RSS	[REDACTED]	127 276 zł	[REDACTED]
	Bez RSS	[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]
Koszty świadczeń w ramach programu lekowego		8 786 zł	16 270 zł	-7 484 zł
Koszty standardowej terapii		2 399 zł	2 399 zł	0 zł
Koszty zaostrzeń astmy		297 zł	297 zł	
Całkowite koszty	Z RSS	[REDACTED]	146 241 zł	[REDACTED]
	Bez RSS	[REDACTED]		[REDACTED]

Uwzględniając zaproponowany przez Wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] benralizumab jest interwencją tańszą od komparatora. [REDACTED]
[REDACTED] Oszczędności dla płatnika publicznego wynoszą zatem [REDACTED]. Wynikają one głównie z niższego kosztu leku biologicznego, dodatkowych oszczędności w populacji obecnie refundowanej oraz z niższych kosztów administracji, związanych z niższą częstotliwością dawkowania benralizumabu w stosunku do omalizumabu.

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

12.2.4.2 Analiza wrażliwości

Dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości, oceniającą wpływ przyjętych założeń dotyczących dawkowania omalizumabu na wyniki.

Rozważane w deterministycznej analizie wrażliwości scenariusze przedstawiono w poniższej tabeli.

Fasenra (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [REDACTED]
[REDACTED]

Tabela 71. Zestawienie scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości (CMA).

Lp.	Scenariusz	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w wariacie minimalnym	Wartość w wariacie maksymalnym	Źródło/komentarz
1	Dawka omalizumabu	511,2 mg	438,9 mg	524,48 mg	Kupryś-Lipińska 2016 (min.) / Jahnz-Różyk 2014 (max.)
2	Liczba podań omalizumabu na cykl	1,17	1	2	Założenia skrajne
3	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
3	Odsetek pacjentów przerywających leczenie biologiczne po 1 roku	0%	Nie dotyczy	4,8%	Na podst. informacji z protokołów posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego Ciężkiej Astmy Alergicznej; szczegóły: BIA Faserna 2021

Wyniki analizy wrażliwości dla CMA przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 72. Wyniki analizy wrażliwości (CMA).

Scenariusz	Koszt w ramieniu BEN (z RSS)	Koszt w ramieniu BEN (bez RSS)	Koszt w ramieniu OMA	Różnica kosztów (z RSS)	Różnica kosztów (bez RSS)	Progowa cena zbytu netto Faserna (z RSS)	Progowa cena zbytu netto Faserna (bez RSS)
Wariant podstawowy analizy	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Minimalna dawka omalizumabu	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Maksymalna dawka omalizumabu	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Jedno podanie omalizumabu na cykl terapii	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Dwa podania omalizumabu na cykl terapii	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Faserna (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych

Scenariusz	Koszt w ramieniu BEN (z RSS)	Koszt w ramieniu BEN (bez RSS)	Koszt w ramieniu OMA	Różnica kosztów (z RSS)	Różnica kosztów (bez RSS)	Progowa cena zbytu netto Fasentra (z RSS)	Progowa cena zbytu netto Fasentra (bez RSS)
Odsetek pacjentów przerywających leczenie biologiczne po 1 roku = 4,81%	■	■	■	■	■	■	■

W żadnym scenariuszu analizy wrażliwości nie zaobserwowano zmian wnioskowania z analizy podstawowej – w analizie z uwzględnieniem RSS terapia benralizumabem pozostaje mniej kosztowną (a zatem opłacalną) strategią względem omalizumabu, natomiast w analizie bez uwzględnienia RSS benralizumab jest strategią bardziej kosztowną od komparatora.

W analizie z uwzględnieniem RSS, największy wpływ na koszty inkrementalne miały założenia dotyczące średniej dawki omalizumabu oraz [REDACTED].

12.3 Tablice trwania życia w Polsce

W niniejszym załączniku przedstawiono w formie tabelarycznej wykorzystane w analizie informacje dotyczące śmiertelności w populacji ogólnej w Polsce w 2019 roku. Dane pochodzą z corocznych raportów GUS „Tablice trwania życia w Polsce” (GUS 2020).

Tabela 73. Tablice trwania życia w Polsce (2019 r.).

Średni wiek kohorty	Roczna śmiertelność		Śmiertelność na cykl modelu [4 tygodnie]	
	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety
0	0,0039	0,0037	0,00030	0,00028
1	0,0003	0,0002	0,00002	0,00002
2	0,0002	0,0001	0,00001	0,00001
3	0,0001	0,0001	0,00001	0,00001
4	0,0001	0,0001	0,00001	0,00001
5	0,0001	0,0001	0,00001	0,00001
6	0,0001	0,0001	0,00001	0,00001
7	0,0001	0,0001	0,00001	0,00001
8	0,0001	0,0001	0,00001	0,00001
9	0,0001	0,0001	0,00001	0,00001
10	0,0001	0,0001	0,00001	0,00001
11	0,0001	0,0001	0,00001	0,00001
12	0,0001	0,0001	0,00001	0,00001
13	0,0001	0,0001	0,00001	0,00001
14	0,0002	0,0001	0,00001	0,00001
15	0,0003	0,0002	0,00002	0,00001
16	0,0004	0,0002	0,00003	0,00001
17	0,0005	0,0002	0,00004	0,00002
18	0,0006	0,0002	0,00005	0,00002
19	0,0007	0,0002	0,00005	0,00002
20	0,0008	0,0002	0,00006	0,00002
21	0,0008	0,0002	0,00006	0,00002
22	0,0009	0,0002	0,00007	0,00002
23	0,0009	0,0002	0,00007	0,00002
24	0,0010	0,0002	0,00007	0,00002
25	0,0010	0,0003	0,00008	0,00002
26	0,0010	0,0003	0,00008	0,00002

Średni wiek kohorty	Roczna śmiertelność		Śmiertelność na cykl modelu [4 tygodnie]	
	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety
27	0,0011	0,0003	0,00008	0,00002
28	0,0012	0,0003	0,00009	0,00002
29	0,0012	0,0003	0,00009	0,00002
30	0,0013	0,0003	0,00010	0,00002
31	0,0014	0,0004	0,00011	0,00003
32	0,0015	0,0004	0,00012	0,00003
33	0,0016	0,0004	0,00012	0,00003
34	0,0017	0,0005	0,00013	0,00003
35	0,0018	0,0005	0,00014	0,00004
36	0,0019	0,0006	0,00015	0,00004
37	0,0020	0,0006	0,00015	0,00005
38	0,0021	0,0007	0,00016	0,00005
39	0,0023	0,0007	0,00018	0,00006
40	0,0025	0,0008	0,00019	0,00006
41	0,0027	0,0009	0,00021	0,00007
42	0,0029	0,0010	0,00023	0,00008
43	0,0032	0,0011	0,00025	0,00009
44	0,0035	0,0013	0,00027	0,00010
45	0,0039	0,0014	0,00030	0,00011
46	0,0043	0,0016	0,00033	0,00012
47	0,0048	0,0018	0,00037	0,00014
48	0,0053	0,0020	0,00041	0,00015
49	0,0058	0,0022	0,00045	0,00017
50	0,0064	0,0024	0,00049	0,00019
51	0,0070	0,0026	0,00054	0,00020
52	0,0077	0,0029	0,00059	0,00022
53	0,0084	0,0032	0,00065	0,00024
54	0,0092	0,0035	0,00071	0,00027
55	0,0101	0,0039	0,00078	0,00030
56	0,0112	0,0043	0,00086	0,00033
57	0,0123	0,0049	0,00095	0,00037
58	0,0135	0,0054	0,00105	0,00042
59	0,0148	0,0061	0,00115	0,00047
60	0,0161	0,0067	0,00125	0,00052

Średni wiek kohorty	Roczna śmiertelność		Śmiertelność na cykl modelu [4 tygodnie]	
	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety
61	0,0175	0,0074	0,00136	0,00057
62	0,0191	0,0081	0,00148	0,00062
63	0,0208	0,0088	0,00161	0,00068
64	0,0226	0,0096	0,00175	0,00074
65	0,0244	0,0104	0,00190	0,00081
66	0,0263	0,0114	0,00204	0,00088
67	0,0280	0,0124	0,00219	0,00096
68	0,0298	0,0135	0,00232	0,00104
69	0,0316	0,0147	0,00246	0,00114
70	0,0334	0,0160	0,00261	0,00124
71	0,0355	0,0175	0,00277	0,00136
72	0,0378	0,0192	0,00296	0,00149
73	0,0403	0,0211	0,00316	0,00164
74	0,0431	0,0231	0,00339	0,00180
75	0,0463	0,0254	0,00364	0,00197
76	0,0498	0,0278	0,00392	0,00216
77	0,0537	0,0304	0,00424	0,00237
78	0,0581	0,0334	0,00460	0,00261
79	0,0633	0,0371	0,00502	0,00290
80	0,0695	0,0419	0,00552	0,00328
81	0,0767	0,0479	0,00612	0,00377
82	0,0854	0,0556	0,00684	0,00439
83	0,0951	0,0646	0,00765	0,00513
84	0,1052	0,0744	0,00851	0,00593
85	0,1153	0,0845	0,00938	0,00677
86	0,1252	0,0947	0,01023	0,00762
87	0,1350	0,1050	0,01109	0,00849
88	0,1452	0,1156	0,01200	0,00941
89	0,1562	0,1271	0,01298	0,01040
90	0,1684	0,1396	0,01408	0,01150
91	0,1822	0,1539	0,01535	0,01277
92	0,1968	0,1691	0,01672	0,01415
93	0,2123	0,1853	0,01819	0,01564
94	0,2286	0,2025	0,01977	0,01725

Średni wiek kohorty	Roczna śmiertelność		Śmiertelność na cykl modelu [4 tygodnie]	
	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety
95	0,2458	0,2207	0,02147	0,01899
96	0,2638	0,2398	0,02329	0,02087
97	0,2827	0,2599	0,02523	0,02288
98	0,3023	0,2809	0,02731	0,02504
99	0,3227	0,3028	0,02952	0,02736
100	0,3438	0,3255	0,03188	0,02983

12.4 Wnioskowany program lekowy

Poniższa tabela prezentuje wnioskowany program lekowy dla benralizumabu (produkt leczniczy Fasentra).

Tabela 74. Wnioskowany program lekowy „Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej sterydozależnej benralizumabem (ICD-10 J82)”.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	
	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Fasentra (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [REDACTED]

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Fasenra (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [REDACTED]

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Fasenra (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [REDACTED]

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Fasenra (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [REDACTED]

Spis Tabel

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Fasentra w terapii ciężkiej astmy oskrzelowej.	18
Tabela 2. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Fasentra w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej [redacted] w bazach piśmiennictwa medycznego, z liczbami trafień.	21
Tabela 3. Przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych dla leku Fasentra w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej (liczba eozynofili we krwi 150-350 i przewlekłe leczenie OCS).	24
Tabela 4. Średni czas trwania epizodów zaostrzenia choroby w badaniach klinicznych dla benralizumabu.	34
Tabela 5. Charakterystyki wejściowe kohorty pacjentów.	35
Tabela 6. Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenia benralizumabem.	36
Tabela 7. [redacted].	37
Tabela 8. Dane dotyczące częstotliwości oraz podziału na kategorie zaostrzeń choroby.	38
Tabela 9. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami modelu w kolejnych etapach leczenia.	38
Tabela 10. Prawdopodobieństwo zgonu w przypadku hospitalizacji związanej z zaostrzeniem astmy (Watson 2007).	40
Tabela 11. Odsetki zgonów dla poszczególnych typów zaostrzeń na podstawie lokalizacji zgonu (NRAD 2014).	40
Tabela 12. Prawdopodobieństwa zgonu w poszczególnych kategoriach wiekowych ze względu na przebieg zaostrzenia astmy.	41
Tabela 13. Prawdopodobieństwo zgonu w przypadku hospitalizacji związanej z zaostrzeniem astmy (Roberts 2013).	42
Tabela 14. Skorygowane prawdopodobieństwa zgonu w populacji pacjentów powyżej 45 roku życia.	42
Tabela 15. Prawdopodobieństwa zgonu wykorzystane w modelu.	43
Tabela 16. Kryteria włączenia i wykluczenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia.	45
Tabela 17. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (Medline przez PubMed).	45
Tabela 18. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (Embase®).	45
Tabela 19. Przegląd opublikowanych badań dotyczących oceny jakości życia u dorosłych pacjentów z ciężką astmą.	48
Tabela 20. Użyteczności stanów zdrowia w badaniach RCT dla benralizumabu.	52
Tabela 21. Normy użyteczności w populacji ogólnej oraz współczynnik korekcyjny.	54
Tabela 22. Obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem epizodu zaostrzenia astmy.	54
Tabela 23. [redacted].	55
Tabela 24. [redacted].	56
Tabela 25. Warunki refundacji produktu leczniczego Fasentra.	57

Tabela 26. Koszty lekowe w przeliczeniu na cykl modelu.	58
Tabela 27. Liczba świadczeń powiązanych z realizacją programu lekowego B.44 rozliczonych w 2019 roku.	59
Tabela 28. Koszty administracji w przeliczeniu na cykl modelu.	60
Tabela 29. Koszty związane z diagnostyką oraz monitorowaniem.	61
Tabela 30. [REDACTED]	62
Tabela 31. [REDACTED]	62
Tabela 32. [REDACTED]	63
Tabela 33. Oszacowanie koszty za epizod zaostrzenia wymagający podania OCS.	64
Tabela 34. Koszty hospitalizacji związane z epizodami astmy.....	64
Tabela 35. Koszt na epizod zaostrzenia objawów astmy.....	64
Tabela 36. [REDACTED]	66
Tabela 37. [REDACTED]	66
Tabela 38. [REDACTED]	67
Tabela 39. [REDACTED]	67
Tabela 40. Zestawienie parametrów modelu – analiza podstawowa.	69
Tabela 41. Zestawienie scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości.	72
Tabela 42. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia.....	73
Tabela 43. Zestawienie wyników zdrowotnych osiągniętych przez porównywane strategie leczenia.	74
Tabela 44. Wyniki analizy kosztów-użyteczności.	75
Tabela 45. Wyniki analizy progowej dla produktu leczniczego Fasentra, 1 amp-strzyk. a 30 mg	76
Tabela 46. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS.	78
Tabela 47. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwość bez uwzględnienia RSS.	81
Tabela 48. Wyniki PSA w wariancie z uwzględnieniem RSS.	83
Tabela 49. Wyniki PSA w wariancie bez uwzględnienia RSS.....	85
Tabela 50. Ceny urzędowe produktu leczniczego Fasentra (benralizumab).	98
Tabela 51. Roczny koszt benralizumabu.	99
Tabela 52. Ceny urzędowe produktu leczniczego Xolair® (omalizumab).	100
Tabela 53. Dawki produktu leczniczego Xolair (w miligramach na dawkę) podawane we wstrzyknięciu podskórnie co 2 lub co 4 tygodnie (ChPL Omalizumab).....	101
Tabela 54. Dawkowanie omalizumabu podawanego w ramach programu lekowego w Polsce.....	102
Tabela 55. Zużycie omalizumabu w analizie podstawowej oraz w analizie wrażliwości.	104
Tabela 56. Roczny koszt omalizumabu (analiza podstawowa).	104
Tabela 57. Liczba świadczeń powiązanych z realizacją programu lekowego B.44 rozliczonych w 2019 roku.	105
Tabela 58. Koszty administracji w przeliczeniu na cykl modelu.....	105

Tabela 59. Koszty związane z diagnostyką oraz monitorowaniem w programie lekowym.	106
Tabela 60. [REDACTED]	107
Tabela 61. [REDACTED]	107
Tabela 62. [REDACTED]	108
Tabela 63. Koszty związane z diagnostyką oraz monitorowaniem.	108
Tabela 64. Oszacowanie koszty za epizod zaostrzenia wymagający podania OCS.	109
Tabela 65. Ważony koszt hospitalizacji związanej z leczeniem zaostrzenia astmy.	110
Tabela 66. Koszt na epizod zaostrzenia objawów astmy.....	110
Tabela 67. Dane dotyczące częstotliwości oraz podziału na kategorie zaostrzeń choroby.	110
Tabela 68. Roczny koszt leczenia zaostrzeń astmy.	111
Tabela 69. Zestawienie rocznych kosztów technologii opcjonalnych.....	111
Tabela 70. Wyniki analizy minimalizacji kosztów.	112
Tabela 71. Zestawienie scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości (CMA).	113
Tabela 72. Wyniki analizy wrażliwości (CMA).	113
Tabela 73. Tablice trwania życia w Polsce (2019 r.).	115
Tabela 74. Wnioskowany program lekowy „Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej sterydozależnej benralizumabem (ICD-10 J82)”	119

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Fasentra w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej (liczba eozynofili we krwi 150-350 / μ l i przewlekłe leczenie OCS).	23
Wykres 2. Stany zdrowotne uwzględnione w modelu ekonomicznym.	31
Wykres 3. Etapy leczenia ciężkiej astmy eozynofilowej uwzględnione w modelu ekonomicznym.	32
Wykres 4. Diagram przedstawiający proces systematycznego przeglądu literatury dotyczącego wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia.....	46
Wykres 5. Wyniki zdrowotne porównywanych strategii leczenia ciężkiej astmy eozynofilowej.	75
Wykres 6. Wykres tornado (wariant z uwzględnieniem RSS).....	80
Wykres 7. Wykres tornado (wariant bez uwzględnienia RSS).....	82
Wykres 8. Wykres rozrzutu wyników analizy kosztów-użyteczności benralizumabu względem SoC (z uwzględnieniem RSS).	84
Wykres 9. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności benralizumabu względem SoC (z uwzględnieniem RSS).	85
Wykres 10. Wykres rozrzutu wyników analizy kosztów-użyteczności benralizumabu względem SoC (bez uwzględnienia RSS).....	87
Wykres 11. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności benralizumabu względem SoC (bez uwzględnienia RSS).....	88

Piśmiennictwo

- AKL Fasenra 2021** [redacted] i wsp. Fasenra® (benralizumab) w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych z eozynofilią ≥ 150 komórek/ μl we krwi, przyjmujących przewlekle dostępne glikokortykosteroidy. Analiza kliniczna. Wersja 1.1, Kraków 2021.
- Andersson 2020** Andersson M, Janson C, Kristensen T, Szende A, Golam S. Cost effectiveness of benralizumab for severe, uncontrolled oral corticosteroid-dependent asthma in Sweden. *J Med Econ.* 2020;23(8):877-884.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
- APD Fasenra 2021** [redacted] i wsp. Fasenra® (benralizumab) w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych z eozynofilią ≥ 150 komórek/ μl we krwi, przyjmujących przewlekle dostępne glikokortykosteroidy. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.1, Kraków 2021.
- BIA Fasenra 2021** [redacted] i wsp. Fasenra® (benralizumab) w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych z eozynofilią ≥ 150 komórek/ μl we krwi, przyjmujących przewlekle dostępne glikokortykosteroidy. Analiza wpływu na budżet płatnika. Wersja 1.1, Kraków 2021.
- Bleecker 2016** Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet.* 2016;388(10056):2115-2127. doi:10.1016/S0140-6736(16)31324-1
- Brannman 2017** Brannman L, Ouwens M, Golam SM. Exacerbation utilities and durations by type: estimates from Phase III benralizumab studies. In: *Monitoring Airway Disease.* European Respiratory Society; 2017:PA3988.
- Brusselle 2009** Brusselle G, Michils A, Louis R, Dupont L, Van de Maele B, Delobbe A, Pilette C, Lee CS, Gurdain S, Vancayzeele S, Lecomte P, Hermans C, MacDonald K, Song M, Abraham I. "Real-life" effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. *Respiratory Medicine.* 2009;103(11):1633-1642.
- CADTH 2018** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Common Drug Review. Pharmacoeconomic Review Report Benralizumab (Fasenra) (AstraZeneca Canada Inc.). Version: Final with Redactions. Indication: An add-on maintenance treatment of adult patients with severe eosinophilic asthma. Publication Date: August 2018. Dostęp online pod adresem: <https://www.cadth.ca/benralizumab>
Data ostatniego dostępu: 20.08.2020 r.
- Chen 2007** Chen H, Gould MK, Blanc PD, Miller DP, Kamath TV, Lee JH, Sullivan SD. Asthma control, severity, and quality of life: Quantifying the effect of uncontrolled disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2007;120(2):396-402.
- ChPL Benralizumab** Charakterystyka Produktu Leczniczego Fasenra (benralizumab). Dostęp online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fasenra-epar-product-information_pl.pdf
Data ostatniego dostępu: 25.08.2020 r.
- ChPL Omalizumab** Charakterystyka Produktu Leczniczego Xolair (omalizumab). Dostęp online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xolair-epar-product-information_pl.pdf
Data ostatniego dostępu: 03.09.2020 r.
- Colombo 2019** Colombo D, Zagni E, Ferri F, Canonica GW. Gender differences in asthma perception and its impact on quality of life: a post hoc analysis of the PROXIMA (Patient Reported Outcomes and Xolair® In the Management of Asthma) study. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2019;15(1):65.

- Crossman-Barnes 2020** Crossman-Barnes C-J, Sach T, Wilson A, Barton G. The construct validity and responsiveness of the EQ-5D-5L, AQL-5D and a bespoke TTO in acute asthmatics. *Qual Life Res.* 2020;29(3):619-627.
- DGL 162/2020** Zarządzenie nr 162/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 października 2020 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe.
- DGL 28/06/2019** Komunikat DGL z dnia 28 czerwca 2019 dotyczący 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 za miesiąc marzec 2019 r.
- DSOZ 25/2020** Zarządzenie nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28.02.2020 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- Fitzgerald 2016** FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet.* 2016;388(10056):2128-2141. doi:10.1016/S0140-6736(16)31322-8
- Golicki 2017** Golicki D, Niewada M. EQ-5D-5L Polish population norms. *Arch Med Sci* 2017; 13, 1: 191–200
- GUS 2020** Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2019 roku. Dostęp online pod adresem: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2019-roku,2,14.html>
Data ostatniego dostępu: 24.08.2020 r.
- GUS 2020a** Główny Urząd Statystyczny. Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych na 2019 rok dla grupy „zdrowie”. Dostęp online pod adresem: <https://bdl.stat.gov.pl/BDL/dane/podgrup/tablica>
Data ostatniego dostępu: 14.01.2021 r.
- GUS 30/10/2020** Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016–2018. Dostęp online pod adresem: https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5463/281/7/1/szacunki_wartosci_pkb_na_jednego_mieszkanca_w_latach_2016-2018_na_poziomie_makroregionow_regionow_i_podregionow.pdf
Data ostatniego dostępu: 24.08.2020 r.
- Harrison 2020** Harrison TW, Chanez P, Menzella F, et al. Onset of effect and impact on health-related quality of life, exacerbation rate, lung function, and nasal polyposis symptoms for patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (ANDHI): a randomised, controlled, phase 3b trial. *The Lancet Respiratory Medicine.* Published online December 2020:S2213260020304148. doi:10.1016/S2213-2600(20)30414-8
- HTA Consulting 2020** HTA Consulting. Analiza kosztów leczenia pacjentów z astmą oskrzelową i pokrewnymi jednostkami chorobowymi w Polsce. Kraków, 2020. Materiały niepublikowane otrzymane od Wnioskodawcy.
- Jahnz-Różyk 2014** Jahnz-Różyk K. Ekonomia astmy w Polsce – analiza problemu. 9th International EBHC Symposium HTA for Healthcare Quality Assurance. Kraków, 15-16.12.2014 r.
- Jahnz-Różyk 2015a** Jahnz-Różyk K. Jak działają programy lekowe – modelowy program dla Polski. Seminarium naukowe: Innowacje w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc. Warszawa, 18 listopada 2015 r.

- Jahnz-Różyk 2015b** Jahnz-Różyk K. Wykorzystanie danych rzeczywistych oraz stan rejestrów medycznych w Polsce Krakowskie Sympozjum HTA/MA 2015, 23-24 czerwca 2015 r.
- Jahnz-Różyk 2018** Jahnz-Różyk K, Lis J, Warchoł M, Kucharczyk A. Clinical and economic impact of a one-year treatment with omalizumab in patients with severe allergic asthma within a drug programme in Poland. *Pulmonary Medicine* (2018) 18:48.
- Kłak 2012** Kłak A, Mińko M, Siwczyńska D. Metody kwestionariuszowe badania jakości życia. *Probl Hig Epidemiol* 2012;93(4): 632-638.
- Kontodimopoulos 2018** Kontodimopoulos N, Stamatopoulou E, Brinia A, Talias MA, Ferreira LN. Are condition-specific utilities more valid than generic preference-based ones in asthma? Evidence from a study comparing EQ-5D-3L and SF-6D with AQL-5D. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. 2018;18(6):667-675.
- Kupryś-Lipińska 2016** Kupryś-Lipińska I, Majak P, Molinska 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.
- Lloyd 2007** Lloyd A, Price D, Brown R. The impact of asthma exacerbations on health-related quality of life in moderate to severe asthma patients in the UK. *Prim Care Respir J*. 2007;16(1):22-27.
- Mosnaim 2018** Mosnaim G, Lee LK, Carpinella C, Ariely R, Gabriel S, Lugogo NL. The impact of uncontrolled asthma on quality of life among treated, adherent patients with persistent asthma. In: United States, Orlando, FL: J. Allergy Clin. Immunol.; 2018:AB222.
- MZ 08/01/2021** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 21/12/2020** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2021 r.
- Nair 2017** Nair P, Wenzel S, Rabe KF, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2017;376(25):2448-2458. doi:10.1056/NEJMoa1703501
- NRAD 2014** Levy ML, Andrews R, Buckingham R, Evans H, Francis C, Houston R, Lowe D, Nasser S, Paton JY, Puri N, Stewart K, Thomas M. National Review of Asthma Deaths. Why asthma still kills. Confidential Enquiry report, May 2014. Dostęp online pod adresem: <https://www.rcplondon.ac.uk/file/868/download?token=3wkiuFg>
Data ostatniego dostępu: 24.08.2020.
- Plisko 2003** Plisko R, Wcisło J, Łanda K, Głogowski CA, Gierczyński JM. The average costs of the treatment of asthma exacerbations in in-patient care and hospital emergency room in Poland, *Value in Health* 2003; 6(3): 371
- PL Faserna 2020** Projekt programu lekowego: „Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej sterydozależnej benralizumabem (ICD-10 J82)”. Materiały otrzymane od Wnioskodawcy.
- Roberts 2013** Roberts NJ, Lewsey JD, Gillies M, et al. Time trends in 30 day case-fatality following hospitalisation for asthma in adults in Scotland: a retrospective cohort study from 1981 to 2009. *Respir Med*. 2013;107(8):1172-1177.

- SMC 2019** Scottish Medicines Consortium (SMC). SMC Advice on new medicines. SMC2155 benralizumab 30mg solution for injection in pre filled syringe (Fasenra®), AstraZeneca UK Limited, 10 May 2019. Dostęp online pod adresem: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/benralizumab-fasenra-fullsubmission-smc2155/>
Data ostatniego dostępu: 20.08.2020.
- Sullivan 2011** Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. *Med Decis Making.* 2011;31(6):800-804.
- UR 14/2020/IV** Uchwała Nr 14/2020/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 grudnia 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za III kwartał 2020 r.
- UR 6/2020/III** Uchwała Nr 6/2020/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- Voorham 2019** Voorham J, Xu X, Price DB, et al. Healthcare resource utilization and costs associated with incremental systemic corticosteroid exposure in asthma. *Allergy.* 2019;74(2):273-283.
- Watson 2007** Watson L, Turk F, James P, Holgate ST. Factors associated with mortality after an asthma admission: a national United Kingdom database analysis. *Respir Med.* 2007;101(8):1659-1664.