

# Analiza Wpływu na Budżet

## Fasenra<sup>®</sup> (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](mailto:biuro@aestimo.eu)

## Autorzy

---

[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 28 stycznia 2021 r.

Fasenra (benralizumab)

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

## Spis treści

Spis treści .....	3
Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie .....	7
1 Cel analizy.....	12
2 Metodyka .....	12
2.1 Porównywane scenariusze .....	13
2.2 Perspektywa analizy.....	14
2.3 Horyzont czasowy .....	15
3 Założenia dotyczące refundacji ze środków publicznych produktu leczniczego Fasentra .....	15
4 Populacja.....	18
4.1 Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku .....	18
4.2 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	25
4.3 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana .....	25
4.4 Struktura leczenia w porównywanych scenariuszach.....	26
4.4.1 Scenariusz istniejący.....	26
4.4.2 Scenariusz nowy .....	27
5 Przepływ pacjentów w programie lekowym.....	29
6 Założenia wariantów skrajnych – minimalnego i maksymalnego .....	30
7 Analiza kosztów .....	32
7.1 Koszty w programie lekowym .....	33
7.1.1 Koszt benralizumabu .....	33
7.1.2 Koszt omalizumabu .....	34
7.1.3 Koszt podania leków w programie .....	39
7.1.4 Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w programie .....	40
7.1.5 Koszty leczenia standardowego (SoC) .....	41
7.1.6 Koszty leczenia zaostrzeń .....	43
7.1.7 Zestawienie zbiorcze rocznych kosztów .....	46
8 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń .....	46
9 Wyniki analizy wpływu na budżet.....	47

9.1	Wariant podstawowy.....	47
9.1.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	47
9.1.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	49
9.2	Warianty skrajne – minimalny i maksymalny.....	51
9.2.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	51
9.2.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	53
9.3	Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza wrażliwości.....	54
9.3.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.....	55
9.3.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.....	56
9.4	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	58
10	Aspekty etyczne i społeczne.....	58
11	Dyskusja i ograniczenia .....	59
12	Wnioski końcowe .....	61
13	Załączniki.....	62
13.1	Wkład autorów w opracowanie raportu .....	62
13.2	Przegląd danych epidemiologicznych .....	62
13.2.1	Chorobowość astmy w Polsce.....	62
13.2.2	Udział astmy ciężkiej w populacji chorych z astmą .....	66
13.2.3	Chorzy z ciężką astmą niekontrolowaną pomimo stosowania zalecanego leczenia .....	70
13.2.4	Odsetek chorych z astmą alergiczną.....	72
13.2.5	Odsetek chorych z IgE w przedziale 30-1 500 IU/ml .....	74
13.2.6	Odsetek chorych z eozynofilią.....	75
13.3	Proporcja liczby leczonych benralizumabem we wskazaniu obecnie refundowanym (eozynofilia $\geq 350$ komórek/ $\mu$ l) i wskazaniu wnioskowanym [REDACTED] [REDACTED].....	78
13.4	Liczba pacjentów objętych programem lekowym leczenia astmy ciężkiej omalizumabem w oparciu o protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Ciężkiej Astmie Alergicznej (na podst. <i>BIA Fasentra 2018</i> ) .....	85
13.5	Wnioskowany program lekowy .....	87
	Spis tabel.....	92
	Spis wykresów.....	95
	Piśmiennictwo.....	96

## Wykaz skrótów

ACQ	Kwestionariusz kontroli astmy (z ang. <i>Asthma Control Questionnaire</i> )
AE	Analiza ekonomiczna
AKL	Analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AQLQ	<i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i>
AW	Analiza wrażliwości
AWB	Analiza wpływu na budżet
bd.	Brak danych
BEN	Benralizumab
BIA	Analiza wpływu na budżet (z ang. <i>Budget Impact Analysis</i> )
BTS	<i>British Thoracic Society</i>
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i> )
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>Cost-Minimization Analysis</i> )
CPI	Indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych (z ang. <i>Consumer Price Index</i> )
CUA	Analiza użyteczności kosztów (ang. <i>Cost-Utility Analysis</i> )
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EAN	<i>European Article Number</i>
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
GKS	Glikokortykosteroidy
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	Ocena technologii medycznej (z ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób ICD-10
ICS	Wziewne kortykosteroidy (z ang. <i>Inhaled Corticosteroids</i> )
IU	Międzynarodowa jednostka aktywności substancji biologicznie czynnych (z ang. <i>International Unit</i> )
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LABA	Długodziałające leki będące agonistami receptorów $\beta$ 2-adrenergicznych (z ang. <i>Long Acting Beta Agonist</i> )
MEPO	Mepolizumab
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OCS	Doustne kortykosteroidy (z ang. <i>Oral Corticosteroids</i> )

---

OMA	Omalizumab
PBO	Placebo
PL	Program lekowy
PPP	Perspektywa płatnika publicznego
PPP+P	Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorców
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
RSS	Instrument podziału ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> )
SoC	Leczenie standardowe (z ang. <i>standard of care</i> )
SPT	Skórne testy punktowe (z ang. <i>Skin Prick Test</i> )
VBA	Język programowania <i>Visual Basic for Applications</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organisation</i> )

## Streszczenie

### Cel

Analizę wpływu na budżet (AWB) przeprowadzono w celu prognozy wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Fasentra (benralizumab) w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [REDACTED] [REDACTED] w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej sterydozależnej benralizumabem (ICD-10 J 82)” (PL Fasentra 2020).

### Metodyka

W analizie oszacowano wpływ na budżet płatnika publicznego finansowania wnioskowanej technologii poprzez porównanie wydatków w dwóch alternatywnych scenariuszach:

- **istniejącym**, odzwierciedlającym stan aktualny tj. sytuację, w której we wnioskowanym wskazaniu nie nastąpią zmiany w znaczeniu wprowadzenia refundacji nowych leków; w szczególności, produkt leczniczy Fasentra nie będzie podlegać finansowaniu ze środków publicznych w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]. Strategiami opcjonalnymi możliwymi do zastosowania w rozważanym stanie klinicznym pozostaną: omalizumab (u części pacjentów spełniających

jednocześnie kryteria ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej oraz ciężkiej astmy eozynofilowej) oraz standardowe leczenie objawów astmy (SoC) bez zastosowania terapii biologicznych;

- **nowym**, odzwierciedlającym hipotetyczną sytuację, w której Minister Zdrowia wyda pozytywną decyzję o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Fasentra we wskazaniu leczenia ciężkiej astmy eozynofilowej [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]. Rozszerzenie populacji obecnego programu leczenia ciężkiej astmy eozynofilowej spowoduje zmianę dotychczasowej struktury rynku wynikającą z częściowego zastępowania aktualnie stosowanych w rozważanym wskazaniu technologii opcjonalnych (SoC; omalizumab) przez wnioskowaną interwencję (leczenie benralizumabem).

Wynikiem głównym analizy były wydatki inkrementalne obliczone jako różnica pomiędzy rocznymi wydatkami płatnika publicznego ponoszonymi w populacji docelowej w scenariuszu nowym oraz rocznymi wydatkami płatnika publicznego w scenariuszu istniejącym.

W analizie przyjęto horyzont pierwszych dwóch lat od przewidywanej daty wprowadzenia refundacji produktu Fasentra we wnioskowanym wskazaniu. Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej, jako realistyczny termin wprowadzenia refundacji wnioskowanej technologii ustalono listopad 2021 r. W związku z powyższym, horyzont analizy obejmował przedział czasowy od 1 listopada 2021 r. do 31 października 2023 r. (2 lata).

[REDACTED]

Oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono w oparciu przede wszystkim o dane epidemiologiczne odnalezione w ramach szybkiego przeglądu literatury. W oszacowaniu uwzględniono wszystkie istotne kryteria kwalifikacji określone w projekcie programu lekowego, przyjmując jako punkt wyjścia oszacowania chorobowość astmy w Polsce. Prognozę rozpowszechnienia wnioskowanej interwencji oparto na historycznych danych dotyczących tempa włączania pacjentów do programu lekowego B.44 z zastosowaniem mepolizumabu i benralizumabu, wprowadzonego w listopadzie 2017 roku we wskazaniu leczenia ciężkiej astmy eozynofilowej z eozynofilią  $\geq 350$  komórek/ $\mu\text{l}$ .

Analizę przeprowadzono z perspektywy ekonomicznej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), równoległe w dwóch wariantach – bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka oraz z uwzględnieniem RSS dla produktu leczniczego Fasentra. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Na analizę wpływu na budżet składają się: wariant podstawowy (najbardziej prawdopodobny), analiza wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego) oraz analiza wrażliwości. W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy alternatywnych wartościach oraz założeniach dla kluczowych parametrów modelu. Warianty skrajne skonstruowano w oparciu o alternatywne oszacowania liczebności populacji docelowej.

Analizę wpływu na budżet uzupełniono o analizę aspektów etycznych, społecznych, prawnych i organizacyjnych wynikających z decyzji dotyczącej finansowania produktu leczniczego Fasentra ze środków publicznych.

Analizę wykonano zgodnie z wytycznymi HTA (AOTMiT 2016) oraz treścią Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją (MZ 08/01/2021).

Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Office Excel 2016.



## AWB – wariant podstawowy

### Liczebność populacji docelowej

W wariantcie podstawowym analizy, prognozowana liczebność populacji docelowej, o którą wnioskowane jest rozszerzenie programu lekowego dla benralizumabu, wynosi [REDACTED].

[REDACTED]

Zgodnie z założeniem częściowego przejścia rynku przez Fasenra, [REDACTED].

[REDACTED] w pierwszych dwóch latach po wnioskowanym rozszerzeniu populacji programu lekowego.

### Wyniki analizy z uwzględnieniem RSS

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Fasenra we wskazaniu leczenia ciężkiej astmy eozynofilowej [REDACTED].

[REDACTED]

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Fasenra we wnioskowanym programie, wynosi kolejno [REDACTED] w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym. Wartość tę obliczono jako prognozowaną kwotę refundacji benralizumabu we wnioskowanym wskazaniu

Fasenra (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [REDACTED]

[REDACTED]

### Wyniki analizy bez uwzględnienia RSS

W wariantcie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Fasenra, [REDACTED].

[REDACTED]

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Fasenra we wnioskowanym programie, wynosi kolejno [REDACTED] w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym.

## AWB – warianty skrajne

### Wyniki analizy z uwzględnieniem RSS

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego w okresie pierwszej decyzji refundacyjnej wynoszą:

- w wariantcie minimalnym: [REDACTED]
- w wariantcie maksymalnym: [REDACTED]

### Wyniki analizy bez uwzględnienia RSS

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego w okresie pierwszej decyzji refundacyjnej wynoszą:

- w wariacie minimalnym: [REDACTED]
- w wariacie maksymalnym: [REDACTED]

## AWB – Analiza wrażliwości

W analizie z uwzględnieniem RSS, największy wpływ na wydatki inkrementalnych w okresie pierwszej decyzji refundacyjnej miały skrajne założenia ceny produktu Fasentra [REDACTED] oraz założenie zastępowania przez benralizumab wyłącznie SoC (wzrost dwuletnich wydatków inkrementalnych o [REDACTED]).

Pozostałe scenariusze analizy wrażliwości wskazują na stabilność wyników uzyskanych w analizie podstawowej. Zmiany wydatków inkrementalnych płatnika w horyzoncie dwuletnim nie przekraczały 15%.

## Wnioski końcowe

Analiza wpływu na budżet wskazuje, że decyzja o objęciu refundacją produktu leczniczego Fasentra (benralizumab) w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej [REDACTED]

wiązałaby się z umiarkowanym zwiększeniem wydatków płatnika publicznego ([REDACTED]) w ramach programu leczenia ciężkiej astmy eozynofilowej, przy dodatkowym efekcie zdrowotnym uzyskiwanym w populacji docelowej, wynikającym z wyższej skuteczności benralizumabu względem leczenia standardowego astmy (AKL Fasentra 2021).

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze

środków publicznych rozważanej technologii. Refundacja z budżetu płatnika wnioskowanej technologii nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych.

Benralizumab jest skutecznym i bezpiecznym lekiem stosowanym u pacjentów z ciężką eozynofilową astmą oskrzelową, który obecnie jest refundowany w warunkach polskich w ramach programu lekowego, ale jedynie u pacjentów z wyjściową eozynofilią  $\geq 350$  komórek/ $\mu$ l.

Poszerzenie obecnie prowadzonego programu lekowego [REDACTED]

[REDACTED] umożliwi tej grupie chorych zmniejszenie intensywności obecnie stosowanej terapii OCS, a w konsekwencji zapewni poprawę bezpieczeństwa stosowanego leczenia, co przełoży się na poprawę jakości życia pacjentów.

ANALIZA

WPŁYWU NA BUDŻET



## 1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Fasentra (benralizumab) w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [REDACTED], w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej sterydozależnej benralizumabem (ICD-10 J 82)” (PL Fasentra 2020).

Analizę wpływu na budżet uzupełniono o analizę aspektów etycznych, społecznych, prawnych i organizacyjnych wynikających z decyzji dotyczącej finansowania produktu leczniczego Fasentra ze środków publicznych.

## 2 Metodyka

Analiza wpływu na budżet składa się z następujących etapów:

- oszacowanie liczebności populacji docelowej, tj. liczby pacjentów kwalifikujących się do stosowania benralizumabu zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego (PL Fasentra 2020); prognozowana liczebność roczna została przedstawiona dla każdego roku horyzontu czasowego;
- określenie pozycji rynkowych technologii medycznych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, tj. udziałów mierzonych odsetkiem pacjentów leczonych daną technologią medyczną, w dwóch alternatywnych scenariuszach: aktualnym (będącym przedłużeniem stanu obecnego, w którym produkt leczniczy Fasentra nie jest refundowany ze środków publicznych we wnioskowanej populacji dorosłych chorych [REDACTED]) oraz nowym (stan po rozszerzeniu obecnych wskazań refundacyjnych benralizumabu o wnioskowane wskazanie);
- wyznaczenie kosztów jednostkowych technologii medycznych stosowanych w rozważanej populacji docelowej;
- wyznaczenie prognozy rocznych kosztów leczenia w populacji docelowej dla scenariuszy istniejącego i nowego; prognozowane roczne koszty zostały przedstawione dla każdego roku horyzontu czasowego;

- wyznaczenie prognozy inkrementalnych wydatków płatnika wynikających z realizacji scenariusza nowego, z wyszczególnieniem składowej kosztu stanowiącej kwotę refundacji produktu leczniczego Fasenra; dla każdego roku horyzontu czasowego obliczono różnicę pomiędzy kosztem scenariusza nowego i kosztem scenariusza istniejącego.

Analiza została przeprowadzona zgodnie z następującymi wytycznymi przeprowadzania analiz HTA:

- 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);
- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016).

W obliczeniach wykorzystano model elektroniczny skonstruowany w skoroszybie kalkulacyjnym Microsoft® Office Excel® 2016 z wykorzystaniem języka programowania *Visual Basic for Application* (VBA). Wersja elektroniczna modelu została dołączona do dokumentacji wniosku refundacyjnego. Dla zwiększenia przejrzystości opisu, w niniejszym dokumencie wyniki zostały przedstawione w postaci wartości zaokrąglonych, podczas gdy w arkuszu kalkulacyjnym wartości nie były zaokrąglane.

Na analizę wpływu na budżet składają się: wariant podstawowy (najbardziej prawdopodobny), analiza wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego) oraz analiza wrażliwości. W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy alternatywnych wartościach oraz założeniach dla wybranych parametrów modelu. Warianty skrajne skonstruowano w oparciu o alternatywne oszacowania liczebności populacji docelowej.

## 2.1 Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na budżet (AWB) porównano prognozowane wydatki płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (aktualnym) i nowym (przyszłym).

**Scenariusz istniejący** stanowi przedłużenie na horyzont analizy stanu aktualnego, w którym we wskazanym wskazaniu nie nastąpią zmiany w znaczeniu wprowadzenia refundacji nowych leków; w szczególności, produkt leczniczy Fasenra nie będzie podlegać finansowaniu ze środków publicznych w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [REDACTED]

[REDACTED]. Strategiami opcjonalnymi możliwymi do zastosowania w rozważanym stanie klinicznym pozostaną: omalizumab (u części pacjentów spełniających

Fasenra (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [REDACTED]

jednocześnie kryteria ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej oraz ciężkiej astmy eozynofilowej) oraz standardowe leczenie objawów astmy (SoC) bez zastosowania terapii biologicznych.

**Scenariusz nowy** odpowiada hipotetycznej sytuacji, w której Minister Zdrowia wyda pozytywną decyzję o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Fasentra we wskazaniu leczenia ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [REDAKTOWANE]. Rozszerzenie obecnych wskazań refundacyjnych w programie leczenia ciężkiej astmy eozynofilowej spowoduje zmianę dotychczasowej struktury rynku wynikającą z częściowego zastępowania aktualnie stosowanych w rozważanym wskazaniu technologii opcjonalnych (SoC; omalizumab) przez wnioskowaną interwencję (leczenie benralizumabem).

## 2.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 08/01/2021) oraz wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016), w analizie należy przyjąć perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. W przypadku współpłacenia wytyczne AOTMiT dopuszczają perspektywę wspólną płatników (płatnik publiczny + pacjent). W uzasadnionych przypadkach można uwzględnić perspektywę społeczną lub inną, np. świadczeniodawcy, finansów publicznych (AOTMiT 2016).

Oceniana interwencja będzie stosowana w ramach programu lekowego, w związku z czym nie będzie wymagać współpłacenia ze strony świadczeniobiorców. Wydatki ponoszone przez pacjentów obejmują przede wszystkim dopłatę do leków refundowanych (glikokortykosteroidy doustne i wziewne oraz inne leki kontrolujące przebieg choroby). W związku z tym, że koszty świadczeniobiorców są znikome w stosunku do kosztów terapii biologicznych oraz są stosowane w każdej ze strategii opcjonalnych, prezentację wyników analizy ograniczono do perspektywy płatnika publicznego – NFZ (PPP). Mając na uwadze, że zastosowanie wnioskowanej interwencji prowadzi do zmniejszenia częstości zaostrzeń oraz redukcji zużycia OCS, wyniki z perspektywy NFZ są najbardziej konserwatywne, gdyż nie uwzględniają potencjalnych oszczędności dla pacjentów w związku ze zmniejszeniem zużycia leków współpłaconych.

Wyniki ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorców (PPP+P) oraz perspektywy świadczeniobiorców są dostępne w wersji elektronicznej modelu.

Koszty nie zostały poddane dyskontowaniu, gdyż analiza wpływu na budżet przedstawia przepływ środków finansowych w czasie (AOTMiT 2016).

## 2.3 Horyzont czasowy

W niniejszej analizie oszacowano wpływ na budżet płatnika objęcia refundacją leku Fasentra w horyzoncie pierwszych dwóch lat od przewidywanej daty rozszerzenia programu lekowego z zastosowaniem benralizumabu o wnioskowaną populację dorosłych chorych [REDACTED]. Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej, jako realistyczny termin wprowadzenia wnioskowanych zmian ustalono początek listopada 2021 roku. W związku z powyższym, horyzont analizy obejmował przedział czasowy od 1 listopada 2021 r. do 31 października 2023 r.

W Wytycznych oceny technologii medycznych, w analizie wpływu na budżet zaleca się stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych (*AOT-MiT 2016*).

W analizie wpływu na budżet przyjęto, że poziom rozpowszechnienia benralizumabu w populacji docelowej w ciągu pierwszych dwóch lat refundacji wyniesie około 5% w drugim roku refundacji. Określenie przedziału czasowego koniecznego do osiągnięcia docelowego rozpowszechnienia benralizumabu w populacji docelowej jest obarczone dużą niepewnością. Ze względu na dynamikę zmian sytuacji na rynku farmakoterapii, w szczególności możliwe objęcie refundacją w najbliższych latach również drugiego leku objętego programem leczenia ciężkiej astmy eozynofilowej – mepolizumabu, przeprowadzenie analizy w dłuższym okresie wiązałoby się jednak z niską wiarygodnością wyników. W związku z powyższym, przyjęty horyzont 2-letni można uznać za uzasadniony.

## 3 Założenia dotyczące refundacji ze środków publicznych produktu leczniczego Fasentra

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*). Obecne kryteria kwalifikacji ograniczają populację programu lekowego jedynie do dorosłych pacjentów, którzy spełniają między innymi następujące kryteria:

Fasentra (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [REDACTED]

- Chorują na ciężką, oporną na leczenie astmę eozynofilową identyfikowaną poprzez liczbę eozynofili we krwi na poziomie co najmniej 350 komórek/ $\mu$ 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.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





## 4 Populacja

### 4.1 Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego Fasentra oparto na kryteriach kwalifikacji do wnioskowanego programu leczenia ciężkiej astmy eozynofilowej benralizumabem, zawartych w projekcie programu lekowego (PL Fasentra 2020). Zestawienie proponowanych kryteriów włączenia do programu zawiera Tabela 2. Pełny opis projektu programu przedstawiono w załączniku 13.5 (str. 87) oraz w PL Fasentra 2020.

Tabela 2. Charakterystyka populacji docelowej dla benralizumabu zgodnie z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Kryterium	Kryterium włączenia do programu
Ogólna definicja populacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci powyżej 18. roku życia z ciężką, oporną na leczenie astmą [redacted]</li> </ul>
Kryteria dotyczące intensywności leczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>konieczność stosowania wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów (&gt;1000 µg dipropionianu beklometazonu na dobę lub innego wziewnego glikokortykosteroidu w dawce równoważnej) w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę (długo działający agonista receptora β-2 adrenergicznego, modyfikator leukotrienów, pochodna teofiliny)</li> </ul>
Kryteria dotyczące braku kontroli choroby	<ul style="list-style-type: none"> <li>dwa lub więcej epizodów zaostrzeń w ciągu ostatnich 12 miesięcy, 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;</li> <li>objawy niekontrolowanej astmy (brak kontroli astmy w kwestionariuszu kontroli astmy ACCQ&gt;1,5 pkt) i pogorszenie jakości życia z powodu astmy (średnia punktów w teście kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ&lt;5,0 punktów), mimo stosowanego leczenia;</li> </ul>
Pozostałe kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>natężona objętość wydechowa pierwszo-sekundowa FEV1 &lt;80% wartości należącej w czasie wizyty kwalifikacyjnej;</li> <li>wykluczenie innych zespołów hypereozynofilii;</li> <li>niepalenie tytoniu;</li> <li>wykluczenie zakażenia pasożytniczego na podstawie prawidłowego wyniku badania kału;</li> <li>wykluczenie innych istotnych klinicznie chorób płuc.</li> </ul>

Wnioskowany program lekowy obejmuje zarówno aktualne wskazania refundacyjne dla terapii anti-IL-5 (pacjenci z liczbą eozynofili we krwi na poziomie  $\geq 350$  komórek/ $\mu$ l), jak i populację nie kwalifikującą

Fasentra (benralizumab) w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

się obecnie do programu leczenia ciężkiej astmy ( [REDACTED] [REDACTED] ).

W niniejszej analizie jako populację docelową uwzględniono wyłącznie populację, o którą wnioskowane jest rozszerzenie programu, tj. [REDACTED]

[REDACTED]. Oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono w następujących krokach:

- Kalkulacja liczby dorosłych chorych na astmę w Polsce.
- Kalkulacja liczby dorosłych chorych na ciężką astmę w Polsce.
- Kalkulacja liczby dorosłych chorych na niekontrolowaną i oporną na leczenie ciężką astmę w Polsce.
- Kalkulacja liczby dorosłych chorych na niekontrolowaną i oporną na leczenie ciężką astmę w Polsce [REDACTED].
- Kalkulacja liczby dorosłych chorych na niekontrolowaną i oporną na leczenie ciężką astmę w Polsce, [REDACTED] [REDACTED].

W celu zidentyfikowania niezbędnych do oszacowania liczebności populacji źródeł danych przeprowadzono niesystematyczny przegląd dostępnej literatury. Wyniki przeglądu zamieszczono w załączniku 13.2.

W odnalezionych badaniach epidemiologicznych, odsetek chorych z astmą w populacji polskiej waha się od 3,66% do 9,5% wśród dorosłych. Powodem takich rozbieżności mogą być nie tylko różne grupy wiekowe uwzględniane w badaniach, lecz również różne kryteria według których stwierdzano chorobę (np. astma potwierdzona diagnostyką lekarza, lub astma stwierdzona przez pacjenta na podstawie obserwacji objawów). Niemniej jednak, pomijając skrajne oszacowania, odsetek dorosłych chorych z astmą kształtował się w zakresie 4-6%. W wariantcie podstawowym, chorobowość astmy w Polsce oszacowano na podstawie najbardziej aktualnego i kompletnego źródła opartego na danych o udzielonych świadczeniach sprawozdawanych do Narodowego Funduszu Zdrowia w latach 2013-2019 (*NFZ 2020*). Chorobowość rejestrowana astmy u osób dorosłych, definiowana jako liczba pacjentów powyżej 18 r.ż., dla których w danym roku lub poprzednich dwóch latach sprawozdano co najmniej jedno świadczenie z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym astmy (J45, J46 wg ICD-10) i które żyły na koniec danego roku, wyniosła 1 444,8 tys. w 2019 roku (*NFZ 2020*). Liczbę tę odniesiono do liczebności populacji osób dorosłych w Polsce w 2019 r. (31 433 870 osób - dane GUS przedstawione w corocznych publikacjach „Stan

i struktura ludności oraz roku naturalny w przekroju terytorialnym”), uzyskując wskaźnik chorobowości na poziomie 4,6%. Zgodnie z wykonaną – w oparciu o historyczne dane GUS – prognozą liczebności populacji osób dorosłych w Polsce w horyzoncie analizy (31 433 204 w roku 1 i 31 420 998 w roku 2), prognozowana liczba dorosłych osób ze zdiagnozowaną i leczoną astmą wyniesie kolejno 1 444 769 (rok 1) i 1 444 208 (rok 2), zob. Tabela 3.

Tabela 3. Kalkulacja liczby dorosłych chorych na astmę w Polsce.

Populacja	Rok 1 (11.2021-10.2022)	Rok 2 (11.2022-10.2023)
Ludność Polski	38 344 964	38 327 898
Ludność Polski (dorośli)	31 433 204	31 420 998
Chorobowość astmy (dorośli)	4,60%	
Liczba dorosłych chorych na astmę w Polsce	1 444 769	1 444 208

Dane zidentyfikowane w ramach wykonanego przeglądu (zob. Załącznik 13.2) wskazują, że szacunki rozpowszechnienia występowania ciężkiej astmy wśród chorych na astmę różnią się w zależności od kraju badania, badanej populacji i przyjętych kryteriów rozpoznania. Precyzyjna liczba chorych na ciężką astmę w Polsce nie jest znana, gdyż nie prowadzono ogólnopolskiego rejestru pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby, a zidentyfikowane badania epidemiologiczne obejmowały niewielkie grupy chorych. Rozrzut wyników podawanych w poszczególnych publikacjach jest znaczący – od 2,4% (*Kuna 2014*) do 35,7% (*Panek 2016*).

Jako najbardziej wiarygodne źródło danych dotyczących rozpowszechnienia ciężkiej astmy zdefiniowanej zgodnie z kryteriami programu lekowego uznano wytyczne *GINA 2020*. Zgodnie z definicją GINA, astma ciężka stanowi podgrupę astmy niekontrolowanej oraz astmy trudnej w leczeniu i oznacza astmę niekontrolowaną pomimo właściwego leczenia stopnia 4 lub 5 maksymalnymi optymalnymi dawkami leków (np. średnie i duże dawki GKS wziewnych z lekami kontrolującymi przebieg choroby lub podtrzymujące GKS doustne) lub z pogorszeniem kontroli objawów po próbie redukcji dawkowania. Raportowany w *GINA 2020* odsetek chorych z astmą ciężką wynosi 3,7% dorosłych osób z astmą (oszacowanie na podstawie badania przeprowadzonego w Holandii; *Hekking 2015*). Odsetek ten wyznaczono na podstawie liczby pacjentów leczonych w stopniu 4 lub 5 (wg GINA), z niewystarczającą kontrolą objawów (wg ACQ) pomimo przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia i techniki inhalacji (*GINA 2020*).

Oszacowaną na tej podstawie wielkość populacji dorosłych chorych na ciężką astmę w Polsce przedstawiono w kolejnej tabeli.

Fasenra (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych

Tabela 4. Liczebność populacji dorosłych chorych na ciężką astmę w Polsce.

Populacja	Rok 1 (11.2021-10.2022)	Rok 2 (11.2022-10.2023)
Liczba dorosłych chorych na astmę w Polsce	1 444 769	1 444 208
Odsetek pacjentów z astmą ciężką	3,7%	
Liczba dorosłych chorych na ciężką astmą niekontrolowaną i oporną na leczenie w Polsce	53 456	53 436

Tabela 5. Liczebność populacji chorych na ciężką astmę w Polsce, [REDACTED]

Populacja	Rok 1 (11.2021-10.2022)	Rok 2 (11.2022-10.2023)
Liczba dorosłych chorych na ciężką astmę w Polsce	53 456	53 436

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

Tabela 6. Odsetek pacjentów

Populacja	SIROCCO & CALIMA	ANDHI	łącznie

Wartość tę przyjęto w wariancie podstawowym analizy (zob. Tabela 7).

Tabela 7. Liczebność populacji chorych na ciężką astmę w Polsce,

Populacja	Rok 1 (11.2021-10.2022)	Rok 2 (11.2022-10.2023)

Fasenra (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych

Populacja	Rok 1 (11.2021-10.2022)	Rok 2 (11.2022-10.2023)
[REDACTED]		
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Pozostałe kryteria włączenia do programu lekowego (zob. Tabela 2) mogą przyczynić się do nieznacznego zmniejszenia wielkości populacji docelowej, jednak spadek ten nie powinien istotnie wpływać na zmianę liczby pacjentów spełniających warunki leczenia w programie. W związku z powyższym w analizie zdecydowano się nie wyznaczać dodatkowego spadku populacji docelowej związanego z koniecznością spełnienia pozostałych kryteriów włączenia, co jest podejściem konserwatywnym (prowadzącym do wyższego oszacowania liczebności populacji, a zatem i prognozowanych wydatków płatnika publicznego).

Liczebność populacji docelowej, o którą wnioskowane jest rozszerzenie programu lekowego dla benralizumabu, wynosi [REDACTED] licząc od daty objęcia refundacją produktu Fasentra w rozważanym wskazaniu.

Na potrzeby wyznaczenia struktury leczenia w rozważanej populacji docelowej oszacowano ponadto, jaki odsetek chorych kwalifikujących się do terapii benralizumabem mógłby jednocześnie kwalifikować się do terapii omalizumabem. W tym celu oszacowano odsetek chorych z astmą alergiczną (atopią), oraz odsetek chorych z IgE w przedziale pozwalającym otrzymać omalizumab (30-1500 IU/ml) wśród chorych kwalifikujących się do terapii benralizumabem. Dane na temat odsetka chorych z astmą alergiczną odnaleziono w kilku badaniach oceniających benralizumab, i za najbardziej reprezentatywne uznano dane z badania *DREAM* (Pavord 2012). W badaniu tym 50,49% chorych miało astmę alergiczną. W badaniu tym przedstawiono również odsetek chorych z określoną zawartością IgE – 75,08% chorych miało stężenie IgE w przedziale 30-700 IU/ml, natomiast 88,60% chorych – powyżej 30 IU/ml. Ponieważ nie zostały odnalezione dokładnie dane dotyczące odsetka chorych ze stężeniem IgE w przedziale 30-1500 IU/ml, w obliczeniach przyjęto najbardziej zbliżoną ze zidentyfikowanych danych wartość 88,60%. Założenie to nie powinno stanowić dużego ograniczenia, gdyż dostępne dane wskazują na bardzo mały odsetek chorych z IgE > 1500 IU/ml (około 3% według danych z publikacji Gergen 2009).

Odsetek chorych kwalifikujących się do leczenia benralizumabem, który również kwalifikowałby się do leczenia omalizumabem, wynosi 44,73% i jest równy iloczynowi odsetka chorych z astmą alergiczną oraz odsetka chorych z IgE powyżej 30 IU/ml wśród kwalifikujących się do leczenia benralizumabem.

Dla porównania, odsetek pacjentów uczestniczących w badaniach RCT dla benralizumabu (*SIROCCO* i *CALIMA*), którzy spełniali kryteria włączenia do leczenia omalizumabem zdefiniowane przez autorów poprzez obecność atopii i stężenie IgE w przedziale 30-700 IU/ml, wyniósł 36,5% (824 spośród 2 258 pacjentów; *Chippis 2018*). Odsetek ten jest bardzo zbliżony do uzyskanego na podstawie badania DREAM biorąc pod uwagę analogiczne kryterium stężenia IgE 30-700 IU/ml ( $75,08\% \times 50,49\% = 37,9\%$ ). Jak jednak wspomniano, celem uwzględnienia pacjentów z wyższym stężeniem IgE do 1 500 IU/ml (zgodnym z kryteriami kwalifikacji do leczenia omalizumabem w programie B.44), jako podstawowy przyjęto wyższy (44,73%) odsetek nakładania się populacji dla benralizumabu i omalizumabu.

Zestawienie liczebności populacji docelowej dla benralizumabu, z podziałem na pacjentów którzy spełnialiby jednocześnie kryteria włączenia do terapii omalizumabem oraz pacjentów nie kwalifikujących się obecnie do programu leczenia biologicznego w programie B.44, przedstawia Tabela 8.

Tabela 8. Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla benralizumabu, łącznie i ze względu na kwalifikację do leczenia omalizumabem.

Populacja	Rok 1 (11.2021-10.2022)	Rok 2 (11.2022-10.2023)
Liczebność populacji docelowej, w tym:		
Pacjenci kwalifikujący się wyłącznie do leczenia standardowego (tj. nie kwalifikujący się do leczenia biologicznego w programie B.44)		
Pacjenci spełniający jednocześnie kryteria leczenia omalizumabem		

Strukturę udziałów poszczególnych technologii opcjonalnych w porównywanych scenariuszach analizy omówiono w Rozdziale 4.4.



## 4.2 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, lek 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  $\beta$ -mimetykami (*ChPL Fasentra*).

Wskazania rejestracyjne są szersze niż wskazania określone we wniosku o objęcie refundacją w ramach programu lekowego (*PL Fasentra 2020*). Wykorzystując schemat oszacowania liczebności populacji docelowej przedstawiony w Rozdziale 4.1 [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] szacowana roczna liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię, wynosi 36,9 tys. w pierwszym roku po rozszerzeniu programu.

Tabela 9. Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

Populacja	Odsetek	Liczebność	Źródło
Ludność Polski (dorośli)	-	31 433 204	Prognoza na podstawie danych GUS
Liczba dorosłych chorych na astmę	4,60%	1 444 769	dane NFZ
Liczba dorosłych chorych na ciężką astmę	3,7%	53 456	<i>GINA 2020</i>
Liczba dorosłych chorych na niekontrolowaną, ciężką astmę eozynofilową	69%	36 885	<i>Tran 2016</i>

## 4.3 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Zgodnie z danymi przedstawionymi w załączniku do sprawozdania z działalności NFZ za II kwartał 2020 r., liczba świadczeniobiorców (osób o niepowtarzalnych numerach PESEL), którzy otrzymali benralizumab w ramach programu lekowego B.44 w pierwszym półroczu 2020 roku (produkt rozliczeniowy „Benralizumabum - P - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg”, kod produktu: 5.08.09.0000170), wyniosła 139 osób (*UR NFZ 11/2020/IV*).

Fasentra (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [REDAKTOWANE]

## 4.4 Struktura leczenia w porównywanych scenariuszach

### 4.4.1 Scenariusz istniejący

W scenariuszu istniejącym, strategiami opcjonalnymi możliwymi do zastosowania w rozważanej populacji dorosłych chorych [REDACTED], są omalizumab (u części pacjentów spełniających jednocześnie kryteria ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej oraz ciężkiej astmy eozynofilowej) oraz standardowe leczenie objawów astmy (SoC) bez zastosowania terapii biologicznych. Zgodnie z wykonanym oszacowaniem liczebności populacji docelowej (zob. Tabela 8), ok. 45% pacjentów kwalifikujących się do leczenia benralizumabem może również otrzymać omalizumab.

Według danych zamieszczonych w portalu „Statystyki NFZ – Leki”, liczba dorosłych pacjentów, którzy otrzymali omalizumabem w 2018 r. w ramach programu B.44 wyniosła 562 (579 leczonych ogółem, w tym 17 świadczeniobiorców poniżej 18 roku życia); łączna liczba leczonych w 2019 r. utrzymała się na zbliżonym poziomie w 2019 roku (589 pacjentów ogółem; brak danych dot. liczby osób dorosłych; UR NFZ 6/2020/III). Odnosząc tę liczbę do liczebności populacji chorych z ciężką astmą alergiczną, wyznaczonej na podstawie danych epidemiologicznych wykorzystanych w oszacowaniu liczebności populacji docelowej (23 912 osób w 2019 roku) można szacować, że aktualny udział omalizumabu w populacji potencjalnie kwalifikującej się do jego zastosowania wynosi ok. 2,5%. Ze względu na brak danych dotyczących rozkładu liczby eozynofili w populacji leczonej omalizumabem w programie lekowym w Polsce, założono, że udział omalizumabu w populacji kwalifikującej się do obu terapii (benralizumabu i omalizumabu) jest taki sam jak w populacji kwalifikującej się do leczenia omalizumabem ogółem ([REDACTED]).

Podsumowując, udział omalizumabu w rozważanym stanie zdrowotnym przyjęto na poziomie 2,5% w podgrupie spełniającej jednocześnie kryteria kwalifikacji do benralizumabu i omalizumabu (44,7% populacji docelowej) oraz 0% w pozostałej części populacji, co daje ogółem 1,1% udział w łącznej populacji docelowej (Tabela 8).

Tabela 10. Struktura leczenia w scenariuszu istniejącym (liczba leczonych (udział)); wariant podstawowy.

Strategia leczenia	Rok 1 (11.2021-10.2022)	Rok 2 (11.2022-10.2023)
Leczenie standardowe (SoC)	[REDACTED]	[REDACTED]
Omalizumab	[REDACTED]	[REDACTED]

Fasenra (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [REDACTED]

Strategia leczenia	Rok 1 (11.2021-10.2022)	Rok 2 (11.2022-10.2023)
Benralizumab	■	■
Razem	■	■

#### 4.4.2 Scenariusz nowy

W scenariuszu nowym przyjęto, że wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Fasentra spowoduje częściowe zastąpienie aktualnie stosowanych w rozważanym wskazaniu technologii opcjonalnych (leczenie standardowe; omalizumab) przez wnioskowaną interwencję (benralizumab). Oszacowana liczebność populacji docelowej (zob. Tabela 8) określa maksymalną liczbę pacjentów, która mogłaby zostać objęta leczeniem w ramach programu lekowego, w oparciu o wskaźniki epidemiologiczne. Historyczne dane dotyczące liczby leczonych w programie B.44 wskazują jednoznacznie, że w praktyce penetracja rynku przez terapie biologiczne utrzymuje się na niskim poziomie, co może być spowodowane niepełną diagnostyką, niską dostępnością do leczenia w mniejszych ośrodkach i innymi ograniczeniami systemowymi. W związku z powyższym należy oczekiwać, że rzeczywista liczba pacjentów włączanych do wnioskowanego programu będzie wielokrotnie niższa od epidemiologicznego oszacowania liczebności populacji docelowej.

Prognozowany odsetek i liczbę pacjentów z populacji docelowej, którzy otrzymają leczenie benralizumabem w kolejnych latach, oszacowano w oparciu o historyczne dane dotyczące tempa włączania pacjentów do programu lekowego dla mepolizumabu i benralizumabu we wskazaniu ciężkiej astmy eozynofilowej  $\geq 350$  komórek/ $\mu\text{l}$  we krwi, wprowadzonego w listopadzie 2017 roku (benralizumab – od 1 listopada 2019 r.). Dane dotyczące miesięcznej liczby leczonych mepolizumabem i benralizumabem w okresie wprowadzenia programu do końca 2019 roku zaczerpnięto z portalu Statystyki NFZ dostępnego na stronach Funduszu (<https://statystyki.nfz.gov.pl/>). Liczby leczonych w programie ekstrapolowano następnie na kolejne miesiące przy pomocy najlepiej dopasowanego trendu liniowego ( $R^2=0,99$ ). Liczebność populacji docelowej dla mepolizumabu i benralizumabu w ramach istniejącego programu (tj. we wskazaniu ciężkiej astmy eozynofilowej z liczbą eozynofili  $\geq 350$  komórek/ $\mu\text{l}$ ) wyznaczono analogicznie, z wykorzystaniem tych samych źródeł jak w oszacowaniu liczebności populacji docelowej przedstawionym w Rozdziale 4.1,

- Liczebności populacji osób dorosłych w Polsce (31,4 mln osób na podstawie danych GUS)
- Wskaźnika chorobowości astmy w Polsce (4,60% na podst. danych NFZ)
- Odsetka osób z astmą ciężką (3,7% na podst. *GINA 2020*)

- Odsetka osób z liczbą eozynofili  $\geq 350$  komórek/ $\mu\text{l}$  (27,6% - średnia z oszacowań z badań *Tran 2016* (31%) i *Zeiger 2014* (24,2%))

Poziom penetracji rynku przez mepolizumab i benralizumab w populacji osób z ciężką astmą eozynofilową z liczbą eozynofili  $\geq 350$  komórek/ $\mu\text{l}$ , wyznaczony jako iloraz średniomiesięcznej liczby leczonych w programie oraz liczebności populacji docelowej w danym roku, oszacowano na 0,4%, 1,9%, 3,3% i 4,7% w pierwszych czterech latach po wprowadzeniu programu leczenia ciężkiej astmy eozynofilowej (zob. Tabela 11).

Tabela 11. Pokrycie populacji przez mepolizumab i benralizumab w programie B.44 (we wskazaniu ciężkiej astmy z eozynofilią  $\geq 350$  komórek/ $\mu\text{l}$ ) – dane historyczne (Rok 1-2) i prognoza (Rok 3-4).

Rok realizacji programu leczenia ciężkiej astmy eozynofilowej	Liczebność populacji dla MEPO / BEN	Średniomiesięczna liczba leczonych MEPO/BEN w programie B.44.	% pokrycie populacji programem
Rok 1 (12.2017-11.2018) *	14 775	63	0,4%
Rok 2 (12.2018-11.2019)	14 756	274	1,9%
Rok 3 (12.2019-11.2020)	14 764	492	3,3%
Rok 4 (12.2020-11.2021)	14 759	700	4,7%

\* program uruchomiono w listopadzie 2017 r., jednak pierwsi pacjenci zostali objęci leczeniem w grudniu 2017 r., stąd w oszacowaniach przyjęto przedziały czasowe od grudnia do listopada następnego roku.

Szczegółowe dane miesięczne zamieszczono w wersji elektronicznej modelu wpływu na budżet dołączonej do wniosku.

W niniejszej analizie przyjęto, że benralizumab we wnioskowanym wskazaniu ( [REDACTED] ) osiągnie udział 3,3% w pierwszym i 4,7% w drugim roku, tj. na poziomie penetracji rynku przez mepolizumab i benralizumab w pierwszych dwóch latach po dołączeniu benralizumabu do programu B.44 (odpowiednio w trzecim i czwartym roku po wprowadzeniu programu leczenia ciężkiej astmy eozynofilowej).

Wyznaczona tym sposobem liczba pacjentów leczonych benralizumabem w pierwszych dwóch latach horyzontu analizy wynosi

- [REDACTED] w pierwszym roku (11.2021-10.2022)
- [REDACTED] w drugim roku (11.2022-10.2023)

Rozkład liczby leczonych ze względu na technologię zastępowaną przez benralizumab wyznaczono przy założeniu, że Fasentra przejmie docelowo połowę udziałów omalizumabu w populacji docelowej (w tempie 25% w pierwszym i 50% w drugim roku); w pozostałych przypadkach benralizumab zastępuje SoC.

Oszacowanie liczby pacjentów z populacji docelowej objętych terapią benralizumabem w scenariuszu nowym przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Zastępowanie technologii opcjonalnych przez benralizumab (wariant podstawowy).

Strategia leczenia	Rok 1 (11.2021-10.2022)	Rok 2 (11.2022-10.2023)
Liczba leczonych SoC (scenariusz aktualny)	■	■
Zastępowanie SoC przez benralizumab (scenariusz nowy)	■	■
Liczba leczonych omalizumabem (scenariusz aktualny)	■	■
Zastępowanie omalizumabu przez benralizumab (scenariusz nowy)	■	■
<b>łącznie</b>		
Liczba pacjentów leczonych benralizumabem- razem	■	■

\* spośród nowych pacjentów.

Zestawienie zbiorcze liczby pacjentów stosujących poszczególne technologie opcjonalne w scenariuszu nowym przedstawia Tabela 13.

Tabela 13. Struktura leczenia w scenariuszu nowym (liczba leczonych (udział)); wariant podstawowy.

Strategia leczenia	Rok 1 (11.2021-10.2022)	Rok 2 (11.2022-10.2023)
Leczenie standardowe (SoC)	■	■
Omalizumab	■	■
Benralizumab	■	■
Razem	■	■

Przedstawione wartości reprezentują wszystkich pacjentów otrzymujących leczenie w danym roku, z uwzględnieniem pacjentów nowowłączonych i kontynuujących leczenie. Liczbę pacjentów leczonych benralizumabem w podziale na rok terapii przedstawiono w Rozdziale 5.

## 5 Przepływ pacjentów w programie lekowym

W arkuszu kalkulacyjnym wyznaczony został przepływ pacjentów włączonych do programu lekowego, uwzględniający pacjentów otrzymujących leczenie biologiczne (benralizumabem i omalizumabem) oraz

Fasentra (benralizumab) w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych ■

leczonych standardowo (SoC), tj. pacjentów którzy zakończyli leczenie w programie lekowym bądź nie byli leczeni w ramach programu. Ze względu na przyjęty dwuletni horyzont analizy, w modelu nie uwzględniano pacjentów, u których leczenie benralizumabem w programie uległo zawieszeniu (zgodnie z zapisami programu leczenia ciężkiej astmy, zawieszenie terapii następuje po upływie dwóch lat terapii).

Z uwagi na fakt, że koszty leczenia benralizumabem są różne w pierwszym i drugim roku terapii (co wynika z częstszego podawania leku w pierwszych trzech wstrzyknięciach), analizowano oddzielnie kohorty włączone do programu leczenia benralizumabem w pierwszym i drugim roku. W analizie uwzględniono roczne ryzyko dyskontynuacji leczenia w programie lekowym, wykorzystując informacje z protokołów posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego Ciężkiej Astmy Alergicznej, publikowane na stronach Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), i raportujące liczby pacjentów leczonych w programie lekowym „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem” (zob. także Załącznik 13.3). Odsetek dyskontynuacji oszacowano w oparciu o dane dla pierwszych dwóch lat leczenia omalizumabem w programie (dane dla okresu marzec 2013 – luty 2015), wyznaczając stosunek liczby pacjentów, którzy do lutego 2015 r. zakończyli leczenie w programie lekowym (35 pacjentów) do łącznej liczby pacjentów ze statusem „w toku” (338) oraz „zakończony” (35). Dane te najlepiej odzwierciedlają polską praktykę kliniczną (omalizumab, podobnie jak benralizumab i mepolizumab, stosowany jest w leczeniu ciężkiej astmy). Obliczony w ten sposób dwuletni odsetek zakończenia leczenia (9,38%) przeliczono na roczne prawdopodobieństwo dyskontynuacji przy założeniu stałego ryzyka w czasie zakończenia leczenia (4,8% / rok). W modelu założono, że po zakończeniu leczenia chorzy mają naliczane koszty strategii leczenia standardowego (SoC).

Liczbę pacjentów leczonych benralizumabem w podziale na rok terapii, wyznaczoną przy założeniu odsetka dyskontynuacji leczenia po pierwszym roku na poziomie 4,8%, zamieszczono poniżej.

. Tabela 14. Liczba leczonych benralizumabem w podziale na rok terapii; wariant podstawowy.

Rok leczenia benralizumabem	Rok 1 (11.2021-10.2022)	Rok 2 (11.2022-10.2023)
Rok 1	■	■
Rok 2	■	■

## 6 Założenia wariantów skrajnych – minimalnego i maksymalnego

W związku z niepewnością oszacowań liczebności populacji docelowej, analizę wpływu na budżet przeprowadzono w trzech alternatywnych wariantach:

Fasenra (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych

- podstawowym (najbardziej prawdopodobnym),
- minimalnym,
- maksymalnym.

Założenia wariantu podstawowego omówiono w poprzednich rozdziałach analizy.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016, alternatywne warianty skonstruowano w oparciu o czynniki, które mają największy wpływ na stosowanie technologii, oraz różne oszacowania rozpowszechnienia stanu chorobowego. W wariantach skrajnych modyfikowano następujące, niepewne wskaźniki epidemiologiczne:

- odsetek chorych z ciężką astmą oskrzelową,

- [REDACTED]

Zestawienie wartości parametrów epidemiologicznych i klinicznych przyjętych w wariantach skrajnych przedstawia Tabela 15.

Tabela 15. Założenia wariantów skrajnych – minimalnego i maksymalnego.

Parametr	Wariant minimalny		Wariant maksymalny	
	Wartość	Źródło	Wartość	Źródło
odsetek chorych z ciężką astmą oskrzelową	3,0%	Dolna granica 95% CI z badania <i>Hekking 2015</i> , stanowiącego źródło danych dla oszacowania podstawowego ( <i>GINA 2020</i> )	4,1%	Górna granica 95% CI z badania <i>Hekking 2015</i> , stanowiącego źródło danych dla oszacowania podstawowego ( <i>GINA 2020</i> )
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zestawienie liczebności populacji docelowej oraz populacji leczonej benralizumabem w wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym zamieszczono w poniższej tabeli (zob. Tabela 16).

Tabela 16. Liczebność populacji docelowej dla produktu Fasentra – zestawienie zbiorcze (wariant podstawowy i warianty skrajne).

Wariant	Liczebność populacji docelowej		Liczba leczonych benralizumabem	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
Wariant podstawowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant minimalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant maksymalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Fasentra (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [REDACTED]

## 7 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 lekowym
- 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 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 text block containing multiple lines of blacked-out content]



- [REDACTED]

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

## 7.1 Koszty w programie lekowym

### 7.1.1 Koszt benralizumabu

Wnioskowane ceny urzędowe produktu leczniczego Fasentra, roztwór do wstrzykiwań w ampuło-strzykawce, 30 mg, zamieszczono w poniższej tabeli (zob. Tabela 17). Szczegółowo wnioskowane warunki refundacji produktu leczniczego Fasentra przedstawiono w Rozdziale 3.

Tabela 17. Ceny urzędowe produktu leczniczego Fasentra (benralizumab).

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

W wariantcie bez uwzględnienia RSS przyjęto cenę za opakowanie Fasentra równą [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.



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 Xolair)

Tabela 20. Dawki produktu leczniczego Xolair (w miligramach na dawkę) podawane we wstrzyknięciu podskórnie co 2 lub co 4 tygodnie (ChPL Xolair).

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	

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
>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 Xolair*).

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 21.

Tabela 21. 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.;	486,26-505,26 mg (średnio: 495,76 mg)^^

Fasenra (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych

Źródło	Charakterystyka populacji	Średnie zużycie omalizumabu na 4 tygodnie
	Waga: 74,15-74,79 kg; IgE: 294-502 IU/ml.	3,27-4,22 fiolek 150 mg/pacjent <sup>^</sup>
<i>Kupryś-Lipińska 2016</i>	Liczebność: 53; Średni wiek: 45,8 lat Waga: bd.; IgE: 251 IU/ml.	Rozkład dawkowania (dawka/4 tyg. / czę- stość 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 <sup>#</sup>

\* 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 ampułek 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 ampułek 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 analizie. 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 i w analizie wrażliwości zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 22. 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 23. 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*).

### 7.1.3 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 24. 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%
<b>Razem</b>		<b>9 929</b>	<b>100,0%</b>

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 be wstrzyknięciach, przez co rozkład administracji pomiędzy wizyty ambulatoryjne a hospitalizacje nie powinien znacząco różnić się w przypadku tych trzech leków.

Fasentra (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych

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 21), 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 25. 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.

#### 7.1.4 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 26. 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

### 7.1.5 Koszty leczenia standardowego (SoC)

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

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

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  $\beta$ 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 roczny 888,55 zł, który przyjęto w analizie.

Tabela 27. [Redacted]

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

Fasenra (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [Redacted]



Tabela 29. [REDAKTOWANE]

Rodzaj leczenia	Średnie dzienne zużycie	Cena za miligram	Koszt roczny
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Wśród kosztów nielekových uwzględniono koszty monitorowania leczenia (poza programem lekowym) oraz innych świadczeń zdrowotnych związanych z astmą. 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 (*GUS 2020a*). Skorygowany w ten sposób koszt monitorowania leczenia w przypadku terapii SoC wyniósł 506,72 zł.

Tabela 30. 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

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. Koszt ten przyjęto jako jednakowy dla każdej z uwzględnionych strategii (benralizumab; omalizumab; SoC).

### 7.1.6 Koszty leczenia zaostrzeń

W modelu uwzględniono trzy typy zaostrzeń astmy:

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

Fasenra (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [REDAKTOWANE]

- Prowadzące do hospitalizacji pacjenta.

Częstotliwość występowania epizodów oraz udziały poszczególnych typów zaostrzeń omówiono szerzej w analizie ekonomicznej (*AE Fasenna 2021* ; zob. także Tabela 34). 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 31. Oszacowanie kosztu 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
<b>Całkowity koszt za epizod</b>	<b>59,91 zł</b>

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 32. Wazony koszt hospitalizacji związanej z leczeniem zaostrzenia astmy.

Grupa JGP	Jednostkowy koszt hospitalizacji	Liczba hospitalizacji (udział)	Wazony 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

Grupa JGP	Jednostkowy koszt hospitalizacji	Liczba hospitalizacji (udział)	Ważony koszt hospitalizacji
Hospitalizacja związana z epizodem astmy		30 387 (100%)	3 133,92 zł

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

Tabela 33. Koszt na epizod zaostrzenia objawów astmy.

Typ zaostrzenia	Koszt na epizod
Wymagające podania OCS	59,91 zł
Wizyta na oddziale ratunkowym	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 34).

Tabela 34. 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 35. Roczny koszt leczenia zaostrzeń astmy.

Rodzaj leczenia	Koszt roczny
Benralizumab; omalizumab	148,32 zł
Leczenie standardowe	705,79 zł

### 7.1.7 Zestawienie zbiorcze rocznych kosztów

Zestawienie rocznych kosztów dla poszczególnych strategii leczenia przedstawia Tabela 36.

Tabela 36. Zestawienie rocznych kosztów technologii opcjonalnych.

Kategoria kosztów	Benralizumab	Omalizumab	Brak leczenia biologicznego
Koszt leku we wnioskowanym programie	[REDACTED]	63 637,84 zł	-
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

## 8 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń

Oszacowania aktualnych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego na leczenie chorych wchodzących w skład populacji docelowej dokonano na podstawie modelowania kosztów w scenariuszu istniejącym przy założeniu liczebności populacji oszacowanej dla 2021 roku.

Tabela 37. Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń.

Strategia leczenia	Wydatki płatnika [zł]
Benralizumab	0 zł
Omalizumab	2 118 176
Pozostałe koszty	7 601 907
<b>Całkowite wydatki płatnika</b>	<b>9 720 082</b>

Całkowite wydatki ponoszone przez płatnika na leczenie populacji wskazanej we wniosku oszacowano na kwotę 9,7 mln zł.

W związku z aktualnym brakiem refundacji leku Fasentra we wskazaniu leczenia ciężkiej astmy eozynofilowej [REDAKTOWANE], wydatki na refundację wnioskowanej interwencji wynoszą 0 zł.

## 9 Wyniki analizy wpływu na budżet

### 9.1 Wariant podstawowy

#### 9.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Tabela 38 przedstawia wyniki wariantu podstawowego wpływu na budżet, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

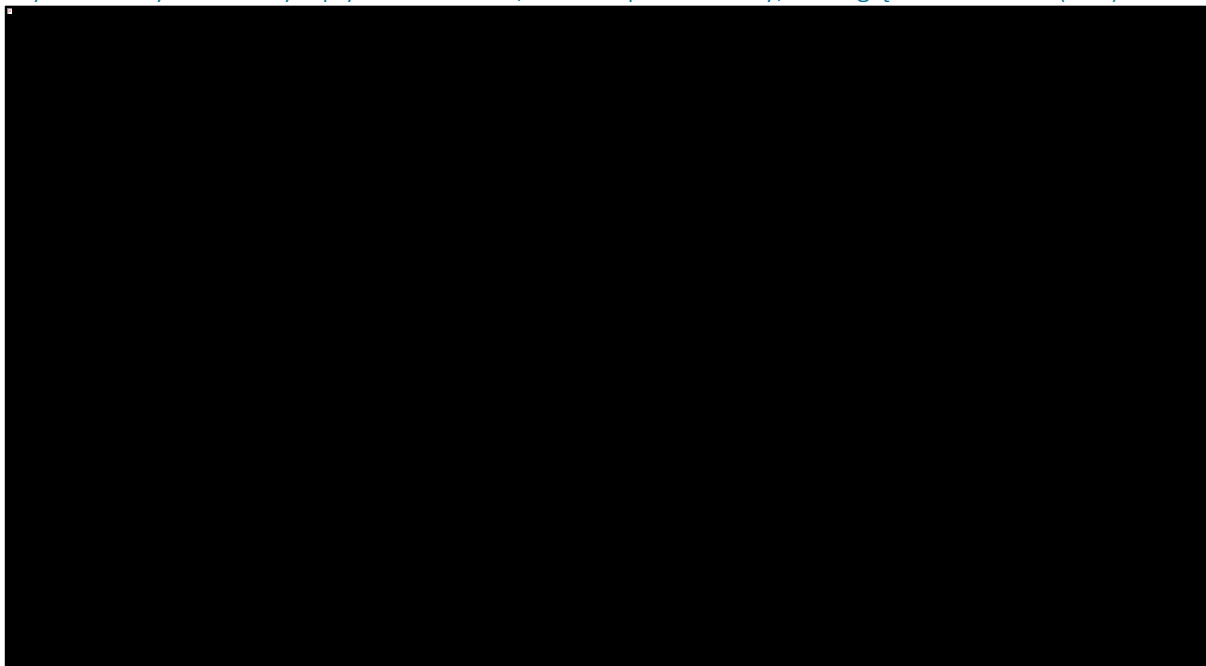
Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet (wydatki całkowite oraz składowa stanowiąca kwotę refundacji produktu Fasentra); wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS.

Scenariusz	Rok 1 (11.2021-10.2022)	Rok 2 (11.2022-10.2023)
<b>Wydatki całkowite [zł]- perspektywa płatnika publicznego (PPP)</b>		
Scenariusz nowy	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Scenariusz istniejący	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
<b>Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)</b>	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
<b>Wydatki na refundację produktu Fasentra [zł]- perspektywa płatnika publicznego (PPP)</b>		
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Scenariusz nowy	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Wydatki netto	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Scenariusz istniejący	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
<b>Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)</b>	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Fasentra we wskazaniu leczenia ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [REDAKTOWANE]

Poniższy wykres graficznie przedstawia wyniki AWB z perspektywy płatnika publicznego.

Wykres 1. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS (PPP).



Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Fasentra we wnioskowanym programie, wynosi kolejno [REDACTED] w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym. Wartość tę obliczono jako różnicę prognozowanej kwoty refundacji benralizumabu we wnioskowanym wskazaniu ([REDACTED])

Szczegółową strukturę wydatków w poszczególnych scenariuszach przedstawia Tabela 39.

Tabela 39. Szczegółowa struktura wydatków; wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS.

Scenariusz	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica [zł]
<b>Rok 1 (11.2021-10.2022)</b>			
<b>Razem, w tym:</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Benralizumab (wnioskowane wskazanie)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Omalizumab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leków SoC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Fasentra (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [REDACTED]



Scenariusz	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica [zł]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Leczenie zaostrzeń	2 061 062 zł	2 112 907 zł	-51 845 zł
Pozostałe koszty *	2 737 088 zł	2 369 989 zł	367 099 zł
<b>Rok 2 (11.2022-10.2023)</b>			
<b>Razem, w tym:</b>	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Benralizumab	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Omalizumab	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszt leków SoC	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Leczenie zaostrzeń	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Pozostałe koszty *	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

\* koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki w programie, koszty świadczeń w ramach SoC.

Dane dotyczące prognozowanego zużycia benralizumabu w rozważanej populacji docelowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40. Zużycie zasobów w programie leczenia ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [REDAKTOWANE] (wariant podstawowy).

	Rok 1 (11.2021-10.2022)	Rok 2 (11.2022-10.2023)
Liczba leczonych benralizumabem	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Liczba zrefundowanych opakowań produktu Fasentra	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Prognozowana liczba zrefundowanych opakowań produktu Fasentra w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [REDAKTOWANE]

### 9.1.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Tabela 41 przedstawia wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie podstawowym, bez RSS dla produktu leczniczego Fasentra.

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet (wydatki całkowite oraz składowa stanowiąca kwotę refundacji produktu Fasentra); wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.

Scenariusz	Rok 1 (11.2021-10.2022)	Rok 2 (11.2022-10.2023)
<b>Wydatki całkowite [zł]- perspektywa płatnika publicznego (PPP)</b>		

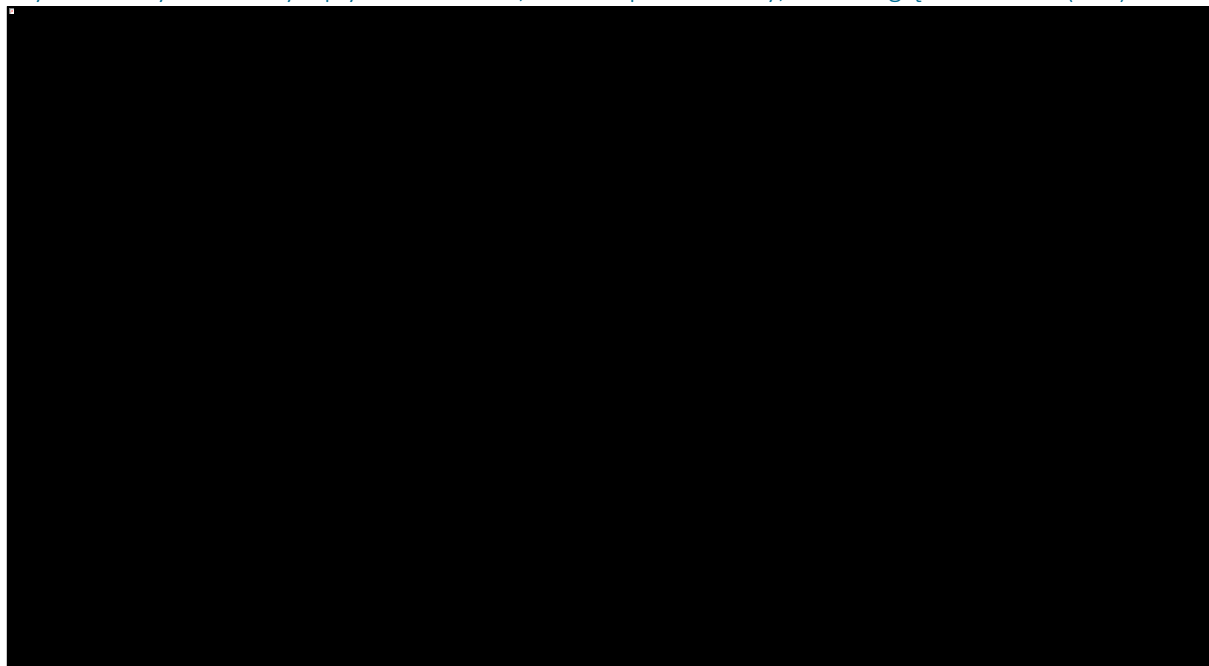
Fasentra (benralizumab) w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [REDAKTOWANE]

Scenariusz	Rok 1 (11.2021-10.2022)	Rok 2 (11.2022-10.2023)
Scenariusz nowy	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz istniejący	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Wydatki inkrementalne (s. nowy vs sc. istniejący)</b>	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Wydatki na refundację produktu Fasenna [zł]- perspektywa płatnika publicznego (PPP)</b>		
Scenariusz nowy	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz istniejący	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Wydatki inkrementalne (s. nowy vs sc. istniejący)</b>	[REDACTED]	[REDACTED]

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Fasenna we wskazaniu leczenia ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [REDACTED]

Poniższy wykres graficznie przedstawia wyniki AWB z perspektywy płatnika publicznego.

Wykres 2. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS (PPP).



Składowa kosztowa, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Fasenna we wnioskowanym programie, wynosi [REDACTED] scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym.

Fasenna (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [REDACTED]

Szczegółową strukturę wydatków w poszczególnych scenariuszach przedstawia Tabela 42.

Tabela 42. Szczegółowa struktura wydatków; wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.

Scenariusz	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica [zł]
<b>Rok 1 (11.2021-10.2022)</b>			
<b>Razem, w tym:</b>	██████████	██████████	██████████
Benralizumab	██████████	██	██████████
██████████	██	██	██
Omalizumab	██████████	██████████	██████████
Koszt leków SoC	██████████	██████████	██
██████████	██████████	██████████	██████████
Leczenie zaostreń	██████████	██████████	-51 845 zł
Pozostałe koszty *	██████████	██████████	██████████
<b>Rok 2 (11.2022-10.2023)</b>			
<b>Razem, w tym:</b>	██████████	██████████	██████████
Benralizumab	██████████	██	██████████
██████████	██	██	██
Omalizumab	██████████	██████████	██████████
Koszt leków SoC	██████████	██████████	██
██████████	██████████	██████████	██████████
Leczenie zaostreń	██████████	██████████	██████████
Pozostałe koszty *	██████████	██████████	██████████

\* koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki w programie, koszty świadczeń w ramach SoC.

Prognozowane zużycie benralizumabu w rozważanej populacji docelowej jest takie jak w wariantcie z uwzględnieniem RSS (zob. Tabela 40).

## 9.2 Warianty skrajne – minimalny i maksymalny

### 9.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantach: minimalnym i maksymalnym, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, przedstawia kolejno Tabela 43 i Tabela 44.

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet (wydatki całkowite oraz składowa stanowiąca kwotę refundacji produktu Fasentra); wariant minimalny, z uwzględnieniem RSS.

Scenariusz	Rok 1 (11.2021-10.2022)	Rok 2 (11.2022-10.2023)
<b>Wydatki całkowite [zł]- perspektywa płatnika publicznego (PPP)</b>		
Scenariusz nowy	██████████	██████████
Scenariusz istniejący	██████████	██████████
Wydatki inkrementalne (s. nowy vs sc. istniejący)	██████████	██████████
<b>Wydatki na refundację produktu Fasentra [zł]- perspektywa płatnika publicznego (PPP)</b>		
	██████████	██████████
Scenariusz nowy	██████████	██████████
	██████████	██████████
Scenariusz istniejący	██	██
Wydatki inkrementalne (s. nowy vs sc. istniejący)	██████████	██████████

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego w wariantcie minimalnym wynoszą kolejno ██████████

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet (wydatki całkowite oraz składowa stanowiąca kwotę refundacji produktu Fasentra); wariant maksymalny, z uwzględnieniem RSS.

Scenariusz	Rok 1 (11.2021-10.2022)	Rok 2 (11.2022-10.2023)
<b>Wydatki całkowite [zł]- perspektywa płatnika publicznego (PPP)</b>		
Scenariusz nowy	██████████	██████████
Scenariusz istniejący	██████████	██████████
Wydatki inkrementalne (s. nowy vs sc. istniejący)	██████████	██████████
<b>Wydatki na refundację produktu Fasentra [zł]- perspektywa płatnika publicznego (PPP)</b>		
	██████████	██████████
Scenariusz nowy	██████████	██████████
	██████████	██████████
Scenariusz istniejący	██	██

Fasentra (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych ██████████

Scenariusz	Rok 1 (11.2021-10.2022)	Rok 2 (11.2022-10.2023)
Wydatki inkrementalne (s. nowy vs sc. istniejący)		

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego w wariantach maksymalnym wynoszą kolejno [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED].

Składowa kosztowa, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Fasentra we wnioskowanym programie, wynosi kolejno [REDACTED] w wariantach minimalnym oraz [REDACTED]  
[REDACTED] w wariantach maksymalnym (scenariusz nowy), [REDACTED]  
[REDACTED]. Wydatki na refundację benralizumabu w scenariuszu istniejącym wynoszą 0 zł w obu wariantach analizy.

### 9.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantach: minimalnym i maksymalnym, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, przedstawia kolejno Tabela 45 i Tabela 46.

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet (wydatki całkowite oraz składowa stanowiąca kwotę refundacji produktu Fasentra); wariant minimalny, bez uwzględnienia RSS.

Scenariusz	Rok 1 (11.2021-10.2022)	Rok 2 (11.2022-10.2023)
<b>Wydatki całkowite [zł]- perspektywa płatnika publicznego (PPP)</b>		
Scenariusz nowy	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz istniejący	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki inkrementalne (s. nowy vs sc. istniejący)	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Wydatki na refundację produktu Fasentra [zł]- perspektywa płatnika publicznego (PPP)</b>		
Scenariusz nowy	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz istniejący	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki inkrementalne (s. nowy vs sc. istniejący)	[REDACTED]	[REDACTED]

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego w wariantach minimalnym wynoszą kolejno [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED].

Fasentra (benralizumab)

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



Lp.	Wariant AW	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz / źródło oszacowania w AW
4	Maksymalne udziały rynkowe leku Fasenna			
5	Zastępowanie przez benralizumab wyłącznie leczenia standardowego	Nie	Tak	Założenie własne
6	Minimalna dawka omalizumabu	511,2 mg / 4 tyg.	438,90 mg / 4 tyg.	Alternatywne źródło odnalezione w literaturze (Kupryś-Lipińska 2016)
7	Maksymalna dawka omalizumabu	511,2 mg / 4 tyg.	524,48 mg / 4 tyg.	Alternatywne źródło odnalezione w literaturze (Jahnz-Różyk 2014)
8				

Analizę wrażliwości przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (PPP), kolejno w wariantach z uwzględnieniem (Rozdział 9.3.1) i bez uwzględnienia RSS (Rozdział 9.3.2).

### 9.3.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli zamieszczono wyniki AW w wariantach z uwzględnieniem RSS dla produktu Fasenna.

Tabela 48. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS (PPP).

Wariant	Wydatki płatnika [zł]	Rok 1 (11.2021-10.2022)	Rok 2 (11.2022-10.2023)
Wariant podstawowy	Scenariusz nowy		
	Scenariusz istniejący		
	Wydatki inkrementalne		
	Wydatki na ref. leku Fasenna *		
Cena leku Fasenna +5%	Scenariusz nowy		
	Scenariusz istniejący		
	Wydatki inkrementalne		
	Wydatki na ref. leku Fasenna *		
Cena leku Fasenna -5%	Scenariusz nowy		
	Scenariusz istniejący		
	Wydatki inkrementalne		
	Wydatki na ref. leku Fasenna *		

Fasenna (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych





Tabela 49. Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS (PPP).

Wariant	Wydatki płatnika [zł]	Rok 1 (11.2021-10.2022)	Rok 2 (11.2022-10.2023)
Wariant podstawowy	Scenariusz nowy	████████	████████
	Scenariusz istniejący	████████	████████
	Wydatki inkrementalne	████████	████████
	Wydatki na ref. leku Fasenra	████████	████████
Cena leku Fasenra +5%	Scenariusz nowy	████████	████████
	Scenariusz istniejący	████████	████████
	Wydatki inkrementalne	████████	████████
	Wydatki na ref. leku Fasenra	████████	████████
Cena leku Fasenra -5%	Scenariusz nowy	████████	████████
	Scenariusz istniejący	████████	████████
	Wydatki inkrementalne	████████	████████
	Wydatki na ref. leku Fasenra	████████	████████
Minimalne udziały rynkowe leku Fasenra	Scenariusz nowy	████████	████████
	Scenariusz istniejący	████████	████████
	Wydatki inkrementalne	████████	████████
	Wydatki na ref. leku Fasenra	████████	████████
Maksymalne udziały rynkowe leku Fasenra	Scenariusz nowy	████████	████████
	Scenariusz istniejący	████████	████████
	Wydatki inkrementalne	████████	████████
	Wydatki na ref. leku Fasenra	████████	████████
Zastępowanie przez benralizumab wyłącznie leczenia standardowego	Scenariusz nowy	████████	████████
	Scenariusz istniejący	████████	████████
	Wydatki inkrementalne	████████	████████
	Wydatki na ref. leku Fasenra	████████	████████
Minimalna dawka omalizumabu	Scenariusz nowy	████████	████████
	Scenariusz istniejący	████████	████████
	Wydatki inkrementalne	████████	████████
	Wydatki na ref. leku Fasenra	████████	████████
Maksymalna dawka omalizumabu	Scenariusz nowy	████████	████████
	Scenariusz istniejący	████████	████████
	Wydatki inkrementalne	████████	████████
	Wydatki na ref. leku Fasenra	████████	████████

Wszystkie rozważane scenariusze analizy wrażliwości wskazują na stabilność wyników uzyskanych w analizie podstawowej. Zmiany wydatków inkrementalnych płatnika w horyzoncie dwuletnim mieściły

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

się w granicach od [REDAKTOWANO] w stosunku do wartości wyznaczonych w analizie podstawowej. Największy wpływ na zmianę wydatków inkrementalnych w okresie pierwszej decyzji refundacyjnej miały skrajne założenia związane z udziałami rynkowymi produktu Fasentra ([REDAKTOWANO]) oraz założenie zastępowania przez benralizumab wyłącznie SoC (wzrost dwuletnich wydatków inkrementalnych o [REDAKTOWANO]).

## 9.4 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Pozytywna decyzja dotycząca rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla leku Fasentra o dodatkową populację chorych na ciężką astmę eozynofilową nie będzie skutkować dodatkowymi nakładami, związanymi z np. potrzebą przeszkolenia personelu, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itd. Wdrożenie terapii odbywać się będzie w oparciu o zasady stosowania leczenia ciężkiej astmy eozynofilowej zdefiniowane w opisie programu (*PL Fasentra 2020*).

## 10 Aspekty etyczne i społeczne

Decyzja dotycząca finansowania produktu leczniczego Fasentra ze środków publicznych nie oddziałuje w jakikolwiek sposób na prawa pacjenta czy też prawa człowieka, nie wiąże się również ze szczególnymi wymogami w stosunku do pacjenta. Podsumowując wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii (Tabela 50).

Tabela 50. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu leczniczego Fasentra.

Kryterium	Ocena
czy pewne grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie
czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	Nie
czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna	Duża korzyść dla wąskiej grupy osób
czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych	Nie
czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	Tak
czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne	Nie

Kryterium	Ocena
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Nie
czy stosowanie technologii nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę zapewnienia pacjentowi poufności postępowania;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania	Nie

## 11 Dyskusja i ograniczenia

Celem przeprowadzonej analizy była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w przypadku poszerzenia obecnych wskazań refundacyjnych produktu leczniczego Fasentra (benralizumab) o populację dorosłych chorych [REDACTED], w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Głównymi aspektami analizy wpływu na budżet są oszacowanie liczebności populacji docelowej oraz prognoza wydatków ponoszonych przez płatnika na leczenie pacjentów z rozważanej populacji docelowej w sytuacji braku dostępności wnioskowanej technologii (scenariusz istniejący) oraz po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego z udziałem benralizumabu (scenariusz nowy).

Oszacowanie wielkości populacji docelowej dorosłych chorych [REDACTED] przeprowadzono przede wszystkim w oparciu o polskie dane epidemiologiczne. Przyjmując jako punkt wyjścia chorobowość astmy w Polsce, w oszacowaniu liczebności populacji uwzględniono wszystkie istotne kryteria kwalifikacji do programu lekowego dotyczące jednostki chorobowej, intensywności leczenia ([REDACTED]) i braku kontroli choroby (*PL Fasentra 2020*). Konieczność uwzględnienia wielu pochodzących z różnych źródeł parametrów epidemiologicznych może prowadzić do niepewności uzyskanych wyników, dlatego w ramach analizy wariantów skrajnych testowano minimalne i maksymalne oszacowanie liczebności populacji docelowej.

Fasentra (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [REDACTED]

Ze względu na ograniczoną dostępność danych klinicznych odnoszących się do rzeczywistej praktyki klinicznej dla terapii benralizumabem, niektóre parametry w analizie wpływu na budżet (tempo włączania do programu lekowego, odsetek dyskontynuacji terapii po pierwszym roku) przyjęto na podstawie historycznych danych dotyczących refundacji leków biologicznych w programie leczenia ciężkiej astmy – mepolizumabu i omalizumabu (zużycie zasobów, dane z protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Ciężkiej Astmie Alergicznej).

Obliczenia przeprowadzone w analizie wpływu na budżet wykazały, że wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Fasentra wiązałoby się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego w ramach programu leczenia chorych z ciężką astmą. Prognozowane zwiększenie wydatków jest umiarkowane ( [REDACTED] ) i wynika z faktu, że benralizumab będzie zastępować przede wszystkim mniej kosztowną (i jednocześnie mniej skuteczną) terapię standardową. W analizie uwzględniono również częściowe przejmowanie udziałów omalizumabu u nowowłączanych pacjentów ze współwystępującą astmą alergiczną IgE-zależną i astmą eozynofilową, jednak konserwatywnie założony niski poziom zastąpienia OMA tylko w niewielkim stopniu rekompensuje dodatkowe wydatki wynikające z dodania benralizumabu do terapii standardowej. Niemniej jednak, w świetle aktualnych rocznych wydatków ponoszonych przez NFZ na refundację leków w programie B.44 (ok. 40 mln zł w 2019 r.), prognozowany wzrost wydatków można uznać za niewielki.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na względną stabilność wyników uzyskanych w wariancie podstawowym. W analizie z uwzględnieniem RSS, zmiany wydatków inkrementalnych płatnika w horyzoncie dwuletnim mieściły się w granicach od [REDACTED] w stosunku do wartości wyznaczonych w analizie podstawowej. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

## 12 Wnioski końcowe

Analiza wpływu na budżet wskazuje, że decyzja o objęciu refundacją produktu leczniczego Fasentra (benralizumab) w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [REDACTED] wiązałaby się z umiarkowanym zwiększeniem wydatków płatnika publicznego (o ok. [REDACTED]) w ramach programu leczenia ciężkiej astmy eozynofilowej, przy dodatkowym efekcie zdrowotnym uzyskiwanym w populacji docelowej, wynikającym z wyższej skuteczności benralizumabu względem leczenia standardowego astmy (AKL Fasentra 2021).

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Refundacja z budżetu płatnika wnioskowanej technologii nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych.

Benralizumab jest skutecznym i bezpiecznym lekiem stosowanym u pacjentów z ciężką eozynofilową astmą oskrzelową, który obecnie jest refundowany w warunkach polskich w ramach programu lekowego, ale jedynie u pacjentów z wyjściową eozynofilią  $\geq 350$  komórek/ $\mu\text{l}$ . [REDACTED]

Poszerzenie obecnie prowadzonego programu lekowego przez objęcie refundacją leczenia pacjentów [REDACTED] w konsekwencji zapewni poprawę bezpieczeństwa stosowanego leczenia, co przełoży się na poprawę jakości życia pacjentów.



Odsetek chorych z astmą	Populacja	Źródło	Uwagi
4 878,3/100 000 ludności	Ogółem (dorośli i dzieci)	MPZ 2018	Chorobowość rejestrowana w 2014 r. wg Map potrzeb zdrowotnych
5,40%	Dorośli (17-80 lat)	Liebhart 2007	Wyniki badania PMSEAD, dane z lat 1998-1999; liczebność analizowanej populacji n = 12 970, astma potwierdzona przez lekarza na podstawie zgromadzonych danych medycznych
8,60%	Dzieci (3-16 lat)	Liebhart 2007	Wyniki badania PMSEAD, dane z lat 1998-1999; liczebność analizowanej populacji n = 3 268, astma potwierdzona przez lekarza na podstawie zgromadzonych danych medycznych
4,00%	Dorośli (20-44 lat)	Samoliński 2014, Sybilski 2015, Komorowski 2011	Wyniki badania ECAP, astma deklarowana przez pacjentów, dane z lat 2006-2008, liczebność analizowanej populacji n = 9 386
4,40%	Dzieci (6-7 lat)	Samoliński 2014, Sybilski 2015, Komorowski 2011	Wyniki badania ECAP, astma deklarowana przez pacjentów, dane z lat 2006-2008, liczebność analizowanej populacji n = 4 510
6,20%	Dzieci (13-14 lat)	Samoliński 2014, Sybilski 2015, Komorowski 2011	Wyniki badania ECAP, astma deklarowana przez pacjentów, dane z lat 2006-2008, liczebność analizowanej populacji n = 4 721
9,50% (95% CI: 8,32; 10,86)	Dorośli (20-44 lat)	Samoliński 2014, Sybilski 2015, Komorowski 2011	Wyniki badania ECAP, astma potwierdzona ambulatoryjnie, dane z lat 2006-2008, liczebność analizowanej populacji n = 2 133
11,40% (95% CI: 9,80; 13,30)	Dzieci (6-7 lat)	Samoliński 2014, Sybilski 2015, Komorowski 2011	Wyniki badania ECAP, astma potwierdzona ambulatoryjnie, dane z lat 2006-2008, liczebność analizowanej populacji n = 1 328
11,40% (95% CI: 9,27; 13,22)	Dzieci (13-14 lat)	Samoliński 2014, Sybilski 2015, Komorowski 2011	Wyniki badania ECAP, astma potwierdzona ambulatoryjnie, dane z lat 2006-2008, liczebność analizowanej populacji n = 1 321
7,30% (95% CI: 5,70; 8,90)	Dorośli (17-80 lat)	Kupryś-Lipińska 2010	Wyniki badania populacji ogólnej mieszkańców województwa łódzkiego, dane z lat 1998-2000; liczebność analizowanej populacji n = 1 057
8,50% (95% CI: 5,20; 11,70)	Dzieci (3-16 lat)	Kupryś-Lipińska 2010	Wyniki badania populacji ogólnej mieszkańców województwa łódzkiego, dane z lat 1998-2000; liczebność analizowanej populacji n = 283
5,20%	Dorośli (18-75 lat)	Jarvis 2012	Wyniki badania GA <sup>2</sup> LEN, dane polskie dla ośrodka katowickiego z lat 2008-2009; liczebność analizowanej populacji n = 2 672
7,10%	Dorośli (18-75 lat)	Jarvis 2012	Wyniki badania GA <sup>2</sup> LEN, dane polskie dla ośrodka krakowskiego z lat 2008-2009; liczebność analizowanej populacji n = 1 267
6,00%	Dorośli (18-75 lat)	Jarvis 2012	Wyniki badania GA <sup>2</sup> LEN, dane polskie dla ośrodka łódzkiego z lat 2008-2009; liczebność analizowanej populacji n = 1 772
9,79%	Dorośli (50+ lat)	Garin 2015	Wyniki badania COURAGE, dane dla Polski z 16 ośrodków reprezentacyjne dla całej populacji z

Odsetek chorych z astmą	Populacja	Źródło	Uwagi
			lat 2011-2012; liczebność analizowanej populacji n = 2 910
6,10% (95% CI: 5,7; 6,4)	Dorośli (60-87 lat)	Bożek 2015	Wyniki badania epidemiologicznego przeprowadzonego w 16 ośrodkach Polski w latach 2013-2014, n = 7 711
9,60%	Dorośli (18-36 lat)	Romantowski 2015	Wyniki badania epidemiologicznego przeprowadzonego wśród studentów uniwersytetów trójmiejskich w 2011 roku, liczebność analizowanej populacji n = 1 380
4,17%	Dorośli i dzieci (bd.)	Kowalski 2004	Wyniki badania AIRCEE, n = 10 180, wśród 425 osób stwierdzono aktywny status choroby i na tej podstawie obliczono odsetek chorych z astmą
3,66%*	Dorośli (15-80+ lat)	GUS 2011	Ocena stanu zdrowia ludności wykonana przez GUS w 2009 roku
2,86%*	Dzieci (0-14 lat)	GUS 2011	Ocena stanu zdrowia ludności wykonana przez GUS w 2009 roku

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Najbardziej kompletne i aktualne dane dotyczące chorobowości astmy wśród dorosłych osób w Polsce pochodzą z opracowania „NFZ o zdrowiu: Astma” (NFZ 2020). Na podstawie danych sprawozdawanych do Narodowego Funduszu Zdrowia oszacowano liczbę osób chorych na astmę w Polsce (chorobowość rejestrowaną), określoną jako liczbę pacjentów, dla których w danym roku lub poprzednich dwóch latach sprawozdano co najmniej jedno świadczenie z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym astmy (J45, J46 wg ICD-10) i które żyły na koniec danego roku. W 2019 roku takich osób było 2,17 mln (dzieci i dorosłych), z czego dorosłych pacjentów, którzy zgodnie z ustaloną definicją chorobowości rejestrowanej zostali włączeni do grupy osób z chorobowością rejestrowaną z powodu astmy w 2019 roku było 1 444,8 tys. (NFZ 2020).

Przedstawione w Mapach potrzeb zdrowotnych (MPZ 2018) wskaźniki rozpowszechnienia astmy w Polsce opierają się na danych Narodowego Funduszu Zdrowia. Chorobowość rejestrowaną oszacowano na dzień 31.12.2014 r. Za chorych w tym dniu uznano wszystkich pacjentów, zaklasyfikowanych jako nowe przypadki zachorowania w publicznym systemie opieki zdrowotnej od 2009 roku i którzy nie zmarli do 31.12.2014 r. Chorobowość rejestrowana astmy w Polsce wyniosła 4 878,3/100 000 ludności.

Próba PMSEAD była wieloośrodkowym badaniem epidemiologicznym przeprowadzonym na losowo wybranej próbie (z wielu ośrodków w Polsce, odzwierciedlających poszczególne regiony geograficzne kraju) reprezentatywnej dla całej populacji Polski. W badaniu wykorzystano 5 różnych kwestionariuszy, wypełnianych w domach respondentów przez wykwalifikowaną osobę. W ocenie uwzględniano również



dotatkową dokumentację medyczną, jeśli była dostępna. Diagnoza astmy była potwierdzana przez eksperta w danym regionie na podstawie zebranych danych oraz przedstawionej dokumentacji medycznej. Analizowana populacja liczyła 12 970 dorosłych (18-80 lat) oraz 3 268 dzieci (3-16 lat) i wykazano, że odsetek chorych z astmą w tych populacjach wyniósł odpowiednio 5,40% oraz 8,60%.

Nowsze badanie *ECAP* dotyczyło oceny rozprzestrzenienia chorób alergicznych, w tym astmy, w populacji Polski. Diagnozę choroby stawiano w oparciu o wyniki badania ankietowego (astma deklarowana), natomiast w drugim etapie badania – w oparciu o wyniki badania ambulatoryjnego. Populację badania stanowili dorośli (20-44 lat) oraz dzieci (6-7 lat oraz 13-14 lat), zamieszkujący 8 dużych aglomeracji miejskich oraz 1 teren wiejski. W poddanej ocenie próbie 9 386 pacjentów dorosłych częstość występowania astmy wyniosła 4,00%, natomiast wśród dzieci odsetki chorych z astmą wyniosły 4,40% oraz 6,20% odpowiednio w grupach wiekowych 6-7 lat ( $n = 4\ 510$ ) i 13-14 lat ( $n = 4\ 721$ ). Odsetek ten był wyższy w przypadku drugiego etapu, w którym diagnozę choroby potwierdzano w czasie badania ambulatoryjnego i badania ambulatoryjnego, w wyniku którego stwierdzono astmę u 9,50% badanych osób dorosłych oraz u 11,40% dzieci w wieku 6-7 lat oraz u 11,40% dzieci w wieku 13-14 lat. Wynik takiego oszacowania należy jednak traktować z ostrożnością, gdyż jak wskazują sami autorzy, mogą być to wartości zawyżone – do badania ambulatoryjnego mogły się zgłaszać częściej osoby mające problemy z odychaniem lub takie, które podejrzewały u siebie astmę, w związku z czym ta mogła być częściej diagnozowana niż w losowej próbie z populacji ogólnej.

W publikacji *Kupryś-Lipińska 2010* przedstawiono informacje o odsetku chorych z astmą w populacji województwa łódzkiego w latach 1998-2000. Analizowano populację dorosłych chorych (17-80 lat,  $n = 1057$ ) oraz dzieci w wieku 3-16 lat ( $n = 283$ ) i odsetek chorych na astmę wyniósł w tych populacjach odpowiednio 7,30% oraz 8,50%. Biorąc jednak pod uwagę małą liczebność próby i udział chorych tylko z jednego województwa, dane te nie odzwierciedlają chorobowości astmy w całej populacji Polski.

Kolejna publikacja, *Jarvis 2012*, przedstawia wyniki europejskiego badania *GA<sup>2</sup>LEN*, które miało na celu ocenę częstości występowania astmy u osób dorosłych (18-75 lat), oraz jej powiązania z występowaniem przewlekłego nieżyty nosa i zatok. W próbie wzięły udział 3 ośrodki z Polski: katowicki ( $n = 2\ 672$ ), krakowski ( $n = 1\ 267$ ) oraz łódzki ( $n = 1\ 772$ ), a ocenę przeprowadzono w latach 2008-2009. W wyniku badania ustalono, że chorobowość astmy w poszczególnych ośrodkach wyniosła odpowiednio 5,20%, 7,10% oraz 6,00%.

Informacje na temat epidemiologii astmy w populacji dorosłych chorych odnaleziono również w publikacji *Garin 2015*, prezentującej wyniki dużego badania *COURAGE*, mającego na celu ocenę

występowania schorzeń współtowarzyszących w populacji starszych chorych (50+). Dane dla Polski w tym badaniu pochodziły z 16 ośrodków i były reprezentatywne dla całego kraju, natomiast próbę przeprowadzono w latach 2011-2012. Chorobowość astmy w populacji pacjentów w wieku  $\geq 50$  lat ( $n = 2\,910$ ) wyniosła 9,79%.

Podobne badanie zaprezentowano również w publikacji *Bożek 2015*, gdzie oceniano udział astmy w populacji chorych w wieku 60-87 lat, z 16 ośrodków Polski, w latach 2013-2014 ( $n = 7\,711$ ). W populacji tej rozpowszechnienie astmy wynosiło 6,10%.

Autorzy publikacji *Romantowski 2015* ocenili z kolei częstość występowania astmy wśród studentów uniwersytetów trójmiejskich w 2011 roku – w populacji 1 380 osób w wieku 18-36 lat, częstość występowania tego schorzenia wyniosła 9,60%.

Publikacja *Kowalski 2004* przedstawiała wyniki badania ankietowego *AIRCEE* (ang. *Asthma Insights and Reality in Central and Eastern Europe*), w którym pacjenci oceniali efektywność leczenia astmy w Polsce. Ankietowani odpowiadali na pytania: czy w gospodarstwie domowym przebywa osoba z kiedykolwiek zdiagnozowaną astmą, a jeśli tak to czy przyjmuje leki przeciwastmatyczne. Łącznie ocenie poddano 10 180 osób z 425 gospodarstw domowych, i u 425 ankietowanych stwierdzono aktywny status choroby – na tej podstawie ustalono, że chorobowość astmy wyniosła 4,17%.

Informacje na temat odsetka chorych z astmą w populacji polskiej przedstawia również raport GUS z 2011 roku, opisujący stan zdrowia ludności Polski w 2009 roku (*GUS 2011*). Informacje odnośnie astmy zbierano za pomocą kwestionariusza, w którym pacjent deklaruwał obecność tego schorzenia. Według danych GUS, rozprzestrzenienie astmy w 2009 roku wśród osób dorosłych (15-80+) wyniosło 3,66%, natomiast u dzieci w wieku 0-14 lat – 2,86%.

### 13.2.2 Udział astmy ciężkiej w populacji chorych z astmą

Biorąc pod uwagę zapis proponowanego programu lekowego, należy przyjąć że benralizumabem będą leczeni chorzy z tzw. astmą ciężką oporną na leczenie, którą wyróżnia podręcznik „Interna Szczeklika” (*Nizankowska-Mogilnicka 2015*). Jest to szczególna postać astmy, którą stwierdza się, gdy chorzy muszą stosować w celu kontrolowania choroby wziewne glikokortykosteroidy w dużych dawkach w połączeniu z LABA (lub lekiem przeciwleukotrienowym czy też teofiliną) przez ostatni rok, albo gdy astma pozostaje niekontrolowana pomimo takiego leczenia.

W tabeli poniżej przedstawiono odnalezione w literaturze (w wyniku szybkiego przeglądu) odsetki chorych z astmą określaną jako „ciężka”. Nie zawsze jednak stwierdzenie „astma ciężka” odpowiadało definicji poszukiwanej astmy ciężkiej odpornej na leczenie (często autorzy pisząc o astmie ciężkiej, nie przedstawiają jej kryteriów). Dlatego przedstawiono dane dotyczące odsetka chorych z astmą określaną jako ciężka, lub chorych z astmą otrzymujących maksymalne dostępne leczenie, czyli terapię w stopniu 5 według kryteriów GINA (lub BTS).

Tabela 52. Udział astmy ciężkiej w populacji chorych z astmą.

Odsetek chorych z astmą ciężką	Kraj	Źródło	Uwagi
5%-10%	bd.	<i>Jassem 2009</i>	astma określana przez autorów jako ciężka, trudna do leczenia (pomimo leczenia w stopniu 4. według GINA przez co najmniej 6 miesięcy nie uzyskuje się kontroli objawów choroby)
32%	Polska	<i>Kowalski 2004</i>	badanie <i>AIRCEE</i> , astma ciężka oporna na leczenie według GINA, ocena w ostatnich 4 tygodniach, dorośli chorzy w wieku 16+ lat, n = 239
18%	Polska	<i>Kowalski 2004</i>	badanie <i>AIRCEE</i> , astma ciężka oporna na leczenie według GINA, ocena w ostatnich 4 tygodniach, dzieci w wieku < 16 lat, n = 61
11,47%	Polska	<i>Doboszyńska 2008</i>	nie wiadomo jakie przyjęto kryteria ciężkości astmy (opisane jako <i>severe persistence asthma</i> ), n= 3 305 chorych (nie sprecyzowano zakresu wieku, średnio wynosił on około 48 lat)
2,41%	Wielka Brytania	<i>Hoskins 2000</i>	leczenie wg 5 stopnia BTS, chorzy z astmą w wieku 0-75+ lat, n = 12 203
4,52%	Stany Zjednoczone	<i>Suruki 2012</i>	leczenie wg 5 stopnia GINA, chorzy z astmą w wieku 18-64 lat, n = 368 234
7,80%	Włochy	<i>Antonicelli 2004</i>	astma określana jako " <i>severe persistence asthma</i> ", pacjenci w wieku 18-55 lat, n = 500
8,12%	Dania	<i>von Bülow 2014</i>	ciężka astma definiowana przez stosowanie wysokich dawek ICS lub wskazanie do leczenia omalizumabem, pacjenci 18-44 lat, n = 61 583
0,9%	Wielka Brytania	<i>Price 2015</i>	chorzy stosujący 5. stopień leczenia wg wytycznych BTS, pacjenci w wieku 12-80 lat, n = 130 248
0,8%	Wielka Brytania	<i>Price 2016</i>	chorzy stosujący 5. stopień leczenia wg wytycznych BTS, pacjenci w wieku 12-80 lat, n = 130 547
1,63%*	Stany Zjednoczone	<i>Zeiger 2014</i>	badanie <i>PREDUNA</i> , chorzy stosujący 5. stopień leczenia wg wytycznych GINA w populacji chorych z astmą oporną (ang. <i>persistence</i> ), pacjenci w wieku 18-64 lat, n = 2 392 (chorzy z możliwą oceną stężenia eozynofili)
0,63%*	Stany Zjednoczone	<i>Zeiger 2014</i>	badanie <i>PREDUNA</i> , chorzy stosujący 5. stopień leczenia wg wytycznych GINA w populacji chorych z astmą oporną (ang. <i>persistence</i> ), pacjenci w wieku 18-64 lat, n = 9 546 (cała populacja zidentyfikowana w ramach badania)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W publikacji *Jassem 2009* nie przedstawiono dokładnych danych – ograniczono się jedynie do stwierdzenia, że astma określana przez autorów jako ciężka trudna do leczenia (zdefiniowana jako choroba, przy której pomimo leczenia w stopniu 4. według wytycznych GINA przez co najmniej 6 miesięcy nie uzyskuje się kontroli objawów choroby) dotyczy około 5%-10% i nie jest jasne, dla populacji jakiego kraju odnosi się to stwierdzenie.

Informacje odnośnie udziału chorych z astmą określaną jako ciężka w całej populacji astmatyków dla Polski odnaleziono w dwóch publikacjach: *Kowalski 2004* oraz *Doboszyńska 2008*. Publikacja *Kowalski 2004* przedstawiała wyniki badania ankietowego AIRCEE (ang. *Asthma Insights and Reality in Central and Eastern Europe*), w którym pacjenci oceniali efektywność leczenia astmy w Polsce. Ciężkość astmy określano według kryteriów GINA i astmę ciężką definiowano w przypadku występowania objawów astmy trzykrotnie w ciągu dnia, i wybudzeń nocnych każdej nocy lub większości dni w ciągu tygodnia. Ciężkość astmy rozpatrywano w populacji 300 chorych (239 dorosłych oraz 61 dzieci) i wśród nich astmę ciężką według wspomnianej definicji stwierdzono u 29% chorych (32% wśród dorosłych oraz 18% wśród dzieci). Ocena dotyczyła ostatnich 4 tygodni przed badaniem ankietowym.

W publikacji *Doboszyńska 2008* przedstawiono ocenę praktyki związanej z leczeniem astmy wśród chorych zdiagnozowanych przez lekarza pierwszego kontaktu. Badanie ankietowe dotyczyło populacji 3305 pacjentów, i na pytania stawiane przez badaczy odpowiedzi udzielali zarówno pacjenci (częstość i nasilenie objawów, występowanie alergii, użycie tytoniu), jak i lekarze (diagnoza i klasyfikacja astmy oraz stosowane leczenie). W badaniu stwierdzono, że ciężką przewlekłą astmę miało 11,47% pacjentów, jednak nie przedstawiono żadnej definicji tak określanej astmy.

W badaniu *Hoskins 2000* ocenie poddano dużą (12 203 osób) grupę chorych na astmę w populacji Wielkiej Brytanii. Celem badania było ustalenie grupy chorych o zwiększonym ryzyku pojawienia się ataku choroby, oraz ocena kosztów stosowania różnych strategii terapeutycznych w leczeniu takich ataków. W badaniu przedstawiono informacje o liczbie chorych biorących udział w próbie, którzy otrzymywali leczenie według 5. stopnia BTS. Według wytycznych BTS cytowanych w publikacji, 5. stopień leczenia obejmował chorych otrzymujących wysokie dawki wziewnych kortykosteroidów (800-2 000 µg) wraz z krótko działającymi beta-2 mimetykami oraz przewlekle stosowanymi systemowymi glikokortykosteroidami. Takie leczenie otrzymywało 2,41% chorych uwzględnionych w publikacji *Hoskins 2000*.

*Suruki 2012* to abstrakt, w którym przedstawiono wyniki oceny częstości występowania zaostrzeń astmy w podziale na stopnie leczenia według kryteriów GINA, w dużej populacji chorych ze Stanów Zjednoczonych (368 234 pacjentów) w wieku 18-64 lat. Leczenie 5. stopnia według GINA (leczenie średnimi lub

wysokimi dawkami wziewnych glikokortykosteroidów wraz z dodatkowym lekiem kontrolującym chorobę oraz dodatkowym leczeniem, np. anty IgE lub systemowymi glikokortykosteroidami) otrzymywało 4,52% chorych uwzględnionych w ocenie przedstawionej w abstrakcie *Suruki 2012*.

Badanie *Antonicelli 2004* miało na celu ocenę występowania astmy w różnym stopniu ciężkości oraz kosztów z nią związanych w populacji dorosłych (18-55 lat) chorych leczonych we włoskich szpitalach. Ocenę ciężkości astmy wykonano na podstawie kryteriów GINA dotyczących objawów choroby, a także uwzględniając stopień leczenia według tych kryteriów oraz czynność płuc (ocena FEV<sub>1</sub>). Wśród 500 chorych uwzględnionych w analizie 7,8% pacjentów zostało określonych jako chorzy z ciężką, oporną astmą.

Badanie *von Bülow 2014* miało na celu ocenę częstości występowania ciężkiej astmy w populacji dorosłych (18-44 lat) chorych z Danii. Astmę ciężką definiowano jako chorobę wymagającą podania wysokich dawek wziewnych kortykosteroidów (> 800 µg) wraz z długo działającymi beta-2 mimetykami, ksantynami lub lekami przeciwleukotrienowymi, lub wymagającą podania omalizumabu. Łącznie w badaniu uwzględniono 61 583 chorych, natomiast ciężką astmę według powyższych kryteriów zdiagnozowano u 8,12% spośród nich.

W badaniu *Price 2015* oceniano zależność skuteczności leczenia astmy od zawartości eozynofili we krwi i autorzy zróżnicowali analizowaną kohortę pacjentów pod względem otrzymywanego leczenia według kryteriów BTS. W całej kohorcie 130 248 pacjentów 0,9% chorych otrzymywało leczenie 5. stopnia BTS, co wskazuje na ciężką postać choroby u tych pacjentów. W kolejnym badaniu przeprowadzonym w nieco większej grupie chorych z tych samych baz danych (n = 130 547, *Price 2016*) odsetek chorych leczonych według 5. stopnia BTS był zbliżony i wyniósł 0,8%. W obu publikacjach oceniono chorych z astmą w Wielkiej Brytanii, w wieku 12-80 lat.

Podobny cel do opisanych powyżej badań przedstawionych w publikacjach *Price 2015* oraz *Price 2016* miało badanie *PREDUNA*, opisane w publikacji *Zeiger 2014*, w którym oceniono związek pomiędzy zawartością eozynofili we krwi, a częstością występowania zaostrzeń astmy. W badaniu oceniono populację chorych w wieku 18-64, z astmą określaną jako oporna według kryteriów HEDIS (ang. *Healthcare Effectiveness Data and Information Set*) – pacjent musiał spełniać jedno z poniższych:

- przynajmniej 1 wizyta na oddziale ratunkowym związana z astmą;
- przynajmniej 1 hospitalizacja związana z ostrym przypadkiem astmy;
- przynajmniej 4 wizyty ambulatoryjne lub kontrolne w różnych okresach czasu z diagnozą astmy oraz przynajmniej 2 wypisane recepty na leki stosowane w astmie;

- przynajmniej 4 wypisane recepty na leki stosowane w astmie.

Autorzy przedstawili informacje o odsetku chorych leczonych według poszczególnych stopni kryteriów GINA, i około 1,63% chorych z 2 392 ocenianych chorych otrzymywało leczenie 5. stopnia. Jeśli brano również pod uwagę pacjentów u których nie udało się ustalić stężenia eozynofili we krwi, w całej populacji z astmą opisywaną jako oporna (n = 9546) odsetek chorych leczonych według 5. stopnia GINA wynosił 0,63%.

### 13.2.3 Chorzy z ciężką astmą niekontrolowaną pomimo stosowania zalecanego leczenia

Wśród chorych z ciężką astmą, część pacjentów nie uzyskuje kontroli pomimo stosowanego leczenia i ci pacjenci będą kwalifikować się do terapii lekami biologicznymi (po spełnieniu dalszych, specyficznych dla danego leku kryteriów). W tabeli poniżej zebrano uzyskane w wyniku przeglądu literatury dane dotyczące odsetka chorych z ciężką astmą nie podlegającą kontroli.

Tabela 53. Chorzy z astmą ciężką nie podlegającą kontroli pomimo zalecanego leczenia.

Odsetek chorych z astmą niekontrolowaną	Kraj	Źródło	Uwagi
5-10%	nie określono	<i>Łukaszyk 2013</i>	brak szczegółowych informacji
5,00%	nie określono	<i>Barnes 1998</i>	brak szczegółowych informacji
5,00%	nie określono	<i>Long 2005</i>	brak szczegółowych informacji

W publikacji *Łukaszyk 2013* rozważano różne definicje astmy określonej przez autorów jako ciężkiej/trudnej do leczenia obecne w literaturze oraz zwrócono uwagę na kryteria umożliwiające kwalifikację pacjentów do takiego schorzenia. W publikacji stwierdzono, że około 5-10% chorych na ciężką/trudną astmę nie reaguje na standardowe leczenie zgodnie z wytycznymi GINA. Podobne wartości podano w publikacji *Barnes 1998*, w której stwierdzono, że około 5% chorych nie jest kontrolowanych nawet na wysokich dawkach wziewnych kortykosteroidów. Również w publikacji *Long 2005* autorzy przytaczają przykład astmy odpornej na leczenie i stwierdzają, że w niektórych przypadkach chorzy doświadczają znaczących objawów związanych z astmą pomimo stosowania maksymalnej dostępnej terapii. Podają, że około 5% chorych ma astmę oporną na leczenie glikokortykosteroidami, ma ciężką postać choroby i brak kontroli objawów pomimo stosowania wysokich dawek doustnych glikokortykosteroidów.

W trzech analizowanych badaniach oraz w wytycznych *GINA 2020* odnaleziono informacje o astmie określanej jako ciężka i jednocześnie niekontrolowana / trudna w leczeniu, wśród populacji chorych z astmą ogólną. Odsetki chorych z taką astmą zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 54. Odsetek chorych z ciężką, niekontrolowaną astmą w populacji chorych z astmą.

Odsetek chorych z astmą ciężką	Kraj	Źródło	Uwagi
3,7%	-	<i>GINA 2020 na podstawie Hekking 2015</i>	astma ciężka, definiowana astma leczona w stopniu 4 lub 5 (wg GINA), z niewystarczającą kontrolą objawów (wg ACQ) pomimo przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia i techniki inhalacji
3,6% (95% CI: 3,0%; 4,1%)	Holandia	<i>Hekking 2015</i>	badanie obserwacyjne mające na celu ocenę częstości występowania ciężkiej, trudnej w leczeniu astmy w populacji holenderskiej
3,90%	Hiszpania	<i>Quirce 2011</i>	ciężka niekontrolowana przewlekła astma wg zmodyfikowanych kryteriów opartych na klasyfikacji GINA, chorzy w wieku 12+lat, n = 36 649
2,26%	Stany Zjednoczone	<i>Zeiger 2016</i>	Badanie <i>SUCAS</i> , n= 25 935, chorzy z ciężką, niekontrolowaną astmą w wieku 12 lat i więcej

Badanie *Hekking 2015* miało na celu oszacowanie występowania ciężkiej, niekontrolowanej astmy w populacji holenderskiej. W tym celu na podstawie danych z medycznych baz wybrano chorych otrzymujących leczenie przeciwastmatyczne o wysokiej intensywności (wysokie dawki ICS + LABA, lub średnie i wysokie dawki ICS + LABA + OCS), a następnie w takiej populacji oszacowano udział chorych z astmą trudną do uzyskania kontroli. Brak kontroli astmy stwierdzano w przypadku stosowania doustnych glikokortykosteroidów, lub gdy spełniony był jeden z następujących warunków: wynik ACQ wynosił > 1,5, co najmniej 3 zaostrzenia w ciągu ostatniego roku, przynajmniej 1 hospitalizacja/wizyta na oddziale ratunkowym lub konieczność mechanicznej wentylacji. Dodatkowo, przyjęto że ciężka oporna na leczenie astma będzie definiowana w przypadku prawidłowej administracji przepisanych leków ( $\geq 80\%$  realizacji przepisanych recept na ICS oraz prawidłowa technika inhalacji). Uzyskane odsetki chorych spełniających te kryteria odniesiono następnie do ogólnej populacji Holandii, uzyskując częstość ciężkiej, niekontrolowanej astmy wynoszącą 3,6% (95% CI: 3,0%; 4,1%).

Publikacja *Quirce 2011* przedstawiała badanie przekrojowe mające na celu oszacowanie częstości występowania ciężkiej, przewlekłej niekontrolowanej astmy oddechowej wśród pacjentów leczonych na oddziałach pulmonologicznych oraz alergicznych 164 hiszpańskich szpitali. Ciężka przewlekła niekontrolowana astma została zdefiniowana przez obecność trzech lub więcej kryteriów z następujących: codzienne objawy choroby, ograniczenie aktywności, przynajmniej raz w tygodniu objawy nocne, konieczność stosowania leczenia ratunkowego, wartość  $FEV_1 < 80\%$  wartości należytnej oraz więcej niż 3

zaostżenia choroby w ciągu roku. Przy tak zdefiniowanych kryteriach, ciężką przewlekłą niekontrolowaną astmę stwierdzono u 3,9% spośród 36 649 chorych biorących udział w badaniu.

W publikacji *Zeiger 2016* przedstawiono wyniki badania *SUCAS*, w którym ocenie poddano 25 935 chorych z przewlekłą/oporną postacią astmy (ang. *persistence asthma*) w wieku 12 lat lub więcej. Opisowana postać astmy została zidentyfikowana według kryteriów HEDIS (ang. *Healthcare Effectiveness Data and Information Set, HEDIS 2016*). Wśród tych chorych, u 585 (2,26%) pacjentów stwierdzono brak kontroli choroby i wyróżniono tę populację jako chorych z ciężką, niekontrolowaną astmą. Brak kontroli choroby definiowano w przypadku spełnienia następujących kryteriów:

- 2 lub więcej zaostżeń;
- 6 lub więcej opakowań ICS w średniej lub dużej dawce przepisanych jako monoterapia lub w skojarzeniu z LABA;
- 3 lub więcej recept wystawionych na dodatkowe leki kontrolujące astmę.

### 13.2.4 Odsetek chorych z astmą alergiczną

W tabeli poniżej zebrano informacje dotyczące odsetka chorych z astmą alergiczną, zarówno w populacji ogólnej, jak i w populacji chorych z eozynofilią.

Tabela 55. Odsetek chorych z astmą alergiczną.

Odsetek chorych z astmą alergiczną (atopową)	Kraj	Źródło	Uwagi
<b>W populacji chorych z astmą</b>			
65,00%	Unia Europejska	<i>Gaga 2005</i>	badanie <i>ENFUMOSA</i> , wyniki dla 303 chorych z astmą w wieku 16-75 lat, podany odsetek dotyczy potwierdzonej alergii w teście SPT
61,15%	Dania	<i>Knudsen 2009</i>	badanie populacyjne, chorzy na astmę w wieku 14 - 44 lat, n = 489, astmę alergiczną potwierdzano testem SPT
64,10%	Polska	<i>Buczyfko 1997</i>	chorzy na astmę powyżej 30 roku życia z Łodzi, n = 153, astmę alergiczną potwierdzano testem SPT
54,10%	Polska	<i>GUS 2006</i>	informacja zawarta w publikacji GUS z 2007 roku dotyczącej stanu zdrowia ludności Polski w roku 2004, dane dla populacji $\geq 15$ lat
61,00%	Stany Zjednoczone	<i>Tran 2016</i>	odsetek pacjentów z atopią, definiowaną jako stężenie IgE $\geq 0,35$ IU/ml dla co najmniej jednego alergenu z 9 testowanych, populacja dorosłych z astmą 18-64 lat, n = 310



Odsetek chorych z astmą alergiczną (atopową)	Kraj	Źródło	Uwagi
62,10%	Stany Zjednoczone	<i>Gergen 2009</i>	badanie <i>NHANES</i> , chorzy z astmą w wieku 6+ , n = 651, atopia definiowana jako stężenie IgE $\geq 0,35$ IU/ml dla co najmniej jednego alergenu z 15 testowanych
<b>W populacji chorych z astmą eozynofilową</b>			
68,37%	Wielka Brytania	<i>Haldar 2009</i>	badanie dotyczące mepolizumabu (dawka 750 mg dożylnie) w populacji chorych z eozynofilią definiowaną na podstawie % eozynofili w płwocinie, n = 61
35,00%	Kanada	<i>Nair 2009</i>	badanie dotyczące mepolizumabu (dawka 750 mg dożylnie) w populacji chorych z eozynofilią definiowaną na podstawie % eozynofili w płwocinie, stosujących przewlekle systemowe glikokortykosteroidy, n = 20
50,49%	Wiele krajów	<i>Pavord 2012</i>	badanie <i>DREAM</i> , chorzy z eozynofilią definiowaną na podstawie obecności 1 lub więcej czynników (w tym zawartość eozynofili $\geq 150$ komórek/ $\mu$ l), n = 616
68,00%	Stany Zjednoczone	<i>Tran 2016</i>	badanie <i>NHANES</i> , odsetek pacjentów z atopią, wśród chorych z eozynofilią $> 150/\mu$ l, populacja dorosłych z astmą 18-64 lat, n = 214
74,00%	Stany Zjednoczone	<i>Tran 2016</i>	badanie <i>NHANES</i> , odsetek chorych z atopią wśród chorych z eozynofilią $> 300$ komórek/ $\mu$ l, populacja dorosłych z astmą 18-64 lat, n = 127
76,00%	Stany Zjednoczone	<i>Tran 2016</i>	badanie <i>NHANES</i> , odsetek chorych z atopią wśród chorych z eozynofilią $> 400$ komórek/ $\mu$ l, populacja dorosłych z astmą 18-64 lat, n = 65

Odsetek chorych z astmą alergiczną (definiowaną najczęściej przez obecność atopii stwierdzanej za pomocą pozytywnego wyniku testu skórniego) był zbliżony w odnalezionych źródłach i wynosił od 54,10% do 65,00%. Informacje na temat częstości występowania astmy atopowej w populacji Polski odnaleziono w 2 źródłach. Najniższy odsetek, 54,10%, podaje dokument Głównego Urzędu Statystycznego z 2004 roku (*GUS 2006*) i dotyczy chorych w wieku 15 lat lub więcej, natomiast praca *Buczyłko 1997* podaje, że odsetek chorych z astmą alergiczną w populacji chorych powyżej 30 roku życia wynosił 64,10%. Duże badanie przeprowadzone w populacji chorych na astmę ze Stanów Zjednoczonych (*Tran 2016*) wykazało, że odsetek chorych z atopią IgE zależną wynosił 61% - podobne wartości raportowano w badaniu *NHANES* (*Gergen 2009*), gdzie odsetek ten wyniósł 62,10%, oraz w duńskim badaniu opisanym w publikacji *Knudsen 2009*, gdzie odsetek chorych z astmą alergiczną wynosił 61,15%. Najwyższy odsetek, 65,00%, odnotowano w europejskim badaniu *ENFUMOSA*.

Informacje na temat odsetka chorych z astmą alergiczną w populacji chorych z eozynofilią odnaleziono w badaniach klinicznych oceniających mepolizumab, a także w publikacji *Tran 2016*. Ogółem, odsetki chorych z astmą alergiczną w badaniach oceniających mepolizumab był zbliżony do odsetków raportowanych w całej populacji chorych z astmą (poza badaniem *Nair 2009*, przeprowadzonym w bardzo małej populacji 20 chorych, gdzie odsetek ten był dużo niższy i wyniósł 35,00%). Najwyższą wartość odnotowano w badaniu *Haldar 2009* oraz w publikacji *Tran 2016*, gdzie wśród pacjentów z eozynofilią (zawartość eozynofili > 150 komórek/ $\mu$ l) odsetek chorych z astmą alergiczną wynosił około 68%. Z kolei w największej z rozpatrywanych prób oceniających mepolizumab, badaniu *DREAM (Pavord 2012)*, odsetek chorych z atopią wyniósł 50,49%.

### 13.2.5 Odsetek chorych z IgE w przedziale 30-1 500 IU/ml

Odnalezione informacje na temat odsetka chorych z docelowym dla omalizumabu stężeniem IgE (30-1500 IU/ml, zestawiono w tabeli poniżej. Ponieważ nie dla każdego źródła udało się ustalić odsetek chorych ze stężeniem IgE mieszającym się dokładnie w takim przedziale, przy każdym prezentowanym odsetku podano zakres, którego dotyczył.

Tabela 56. Odsetek chorych z IgE w określonym przedziale.

Odsetek chorych z IgE w określonym przedziale	Kraj	Źródło	Uwagi
<b>W populacji chorych z astmą</b>			
67,13%	Stany Zjednoczone	<i>Lee 2006</i>	badanie <i>TENOR</i> , astma alergiczna IgE-zależna, IgE w przedziale 30-700 IU/ml; n = 2 656
70,6%	Stany Zjednoczone	<i>Gergen 2009</i>	badanie <i>NHANES</i> , chorzy z astmą w wieku 6+, dane obliczone na podstawie wykresu rozkładu stężenia IgE wśród chorych z astmą, IgE w przedziale 30-1 500 IU/ml
<b>W populacji chorych z astmą eozynofilową</b>			
75,08%	Wiele krajów	<i>Pavord 2012</i>	badanie <i>DREAM</i> , chorzy z eozynofilią zdefiniowaną na podstawie obecności 1 lub więcej czynników (w tym zawartość eozynofili $\geq$ 150 komórek/ $\mu$ l), n = 614, IgE w przedziale 30-700 IU/ml
88,60%	Wiele krajów	<i>Pavord 2012</i>	badanie <i>DREAM</i> , chorzy z eozynofilią zdefiniowaną na podstawie obecności 1 lub więcej czynników (w tym zawartość eozynofili $\geq$ 150 komórek/ $\mu$ l), n = 614, IgE > 30 IU/ml

Informacje na temat stężenia IgE w populacji chorych z astmą alergiczną IgE zależną odnaleziono w dwóch opublikowanych badaniach, *TENOR (Lee 2006)* oraz *NHANES (Gergen 2009)*. W pierwszym z tych badań podano, że spośród 2 656 chorych w wieku 12+ z astmą alergiczną, 567 chorych (21,35%)

miało stężenie IgE < 30 IU/ml, natomiast 306 (11,52%) – stężenie IgE > 700 IU/ml. Na tej podstawie oszacowano, że 67,13% chorych miało stężenie IgE w zakresie 30-700 IU/ml. W drugim badaniu, *NHANES (Gergen 2009)*, udział chorych z astmą i określonym stężeniem IgE w zakresie 30-1 500 IU/ml został odczytany z wykresu zamieszczonego w publikacji i wynosił 70,6%.

Informacje o odsetku chorych z eozynofilią, których stężenie IgE mieściło się w określonym zakresie uzyskano z badania *DREAM (Pavord 2012)*. Badanie to było dużą próbą kliniczną z randomizacją, w której porównywano różne dawki mepolizumabu podawanego dożylnie wraz z SoC, z samą terapią SoC + PBO. Do badania kwalifikowano chorych w wieku 12 lat lub więcej z ciężką astmą eozynofilową. Eozynofilię definiowano przez spełnienie jednego z kilku kryteriów, w tym stosowanych w późniejszych badaniach (*MENSA, SIRISUS*) kryteriów zawartości eozynofili  $\geq 150$  komórek/ $\mu\text{l}$  w momencie kwalifikacji lub  $\geq 300$  komórek/ $\mu\text{l}$  w ciągu roku poprzedzającego kwalifikację. W badaniu tym 75,08% miało stężenie IgE w zakresie 30-700 IU/ml, natomiast 88,60% chorych miało stężenie IgE powyżej 30 IU/ml.

### 13.2.6 Odsetek chorych z eozynofilią

Informacje o udziale chorych z eozynofilią (rozumianą jako zawartość eozynofili we krwi  $\geq 150$  komórek/ $\mu\text{l}$ ) odnaleziono w trzech publikacjach: *Pavord 2012* (badanie *DREAM*), *Zeiger 2014* oraz *Tran 2016*. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 57. Odsetek chorych z eozynofilią (zawartość eozynofili > 150 komórek/ $\mu\text{l}$ ).

Odsetek chorych z eozynofilią	Kraj	Źródło	Uwagi
73,86%	Wiele krajów	<i>Pavord 2012</i>	badanie <i>DREAM</i> , chorzy z eozynofilią definiowaną na podstawie obecności 1 lub więcej czynników (w tym zawartość eozynofili $\geq 150$ komórek/ $\mu\text{l}$ ), n = 616
62,50%	Stany Zjednoczone	<i>Zeiger 2014</i>	odsetek pacjentów z liczbą eozynofili $\geq 150/\mu\text{l}$ , populacja ogólna z astmą określoną jako " <i>persistance</i> ", n = 2 392
69,00%	Stany Zjednoczone	<i>Tran 2016</i>	odsetek pacjentów z eozynofilią > 150 komórek/ $\mu\text{l}$ , populacja dorosłych z astmą 18-64 lat, n = 310

Populację docelową w badaniu *DREAM* stanowili chorzy na astmę ciężką z eozynofilią, należy zaznaczyć, że do badania kwalifikowano chorych spełniających przynajmniej jedną z kilku istniejących definicji takiego schorzenia. Z tego względu nie wszyscy pacjenci w badaniu *DREAM* charakteryzowali się liczbą eozynofili  $\geq 150$  komórek/ $\mu\text{l}$  – odsetek tych chorych wynosił 73,86%.

W badaniu *Zeiger 2014* starano się wykazać związek pomiędzy zawartością eozynofili we krwi, a częstością występowania zaostrzeń astmy u chorych z oporną postacią tej choroby (ang. *persistance asthma*),

stwierdzaną w oparciu o kryteria HEDIS (ang. *Healthcare Effectiveness Data and Information Set*) – pacjent musiał spełniać przynajmniej jedno z poniższych:

- przynajmniej 1 wizyta na oddziale ratunkowym związana z astmą;
- przynajmniej 1 hospitalizacja związana z ostrym przypadkiem astmy;
- przynajmniej 4 wizyty ambulatoryjne lub kontrolne w różnych okresach czasu z diagnozą astmy oraz przynajmniej 2 wypisane recepty na leki stosowane w astmie;
- przynajmniej 4 wypisane recepty na leki stosowane w astmie.

W próbie *Zeiger 2014* udział chorych z zawartością eozynofili  $\geq 150$  komórek/ $\mu\text{l}$  we krwi wynosił 62,50%.

Nieco wyższy odsetek podano w publikacji *Tran 2016*, gdzie wśród dorosłych chorych z astmą ( $n = 310$ ), odsetek chorych wykazujących zawartość eozynofili  $> 150$  komórek/ $\mu\text{l}$  wynosił 69,00%.

W literaturze odnaleziono również dane dotyczące eozynofili zdefiniowanej przez inne progi odcięcia niż 150 komórek/ $\mu\text{l}$ . W tabeli poniżej zebrano dane dla najczęściej prezentowanych progów – 200, 300 oraz 400 komórek/ $\mu\text{l}$ , przedstawiono również odsetek chorych z zawartością eozynofili  $\geq 260$  komórek/ $\mu\text{l}$  – były to jedyne odnalezione dane odnośnie odsetka chorych z określoną zawartością eozynofili w badaniach oceniających populację leczoną omalizumabem. Dodatkowo, przedstawiono odsetek chorych z progiem odcięcia 188 komórek/ $\mu\text{l}$ , który był zbliżony do progu 200 komórek/ $\mu\text{l}$ .

Tabela 58. Odsetek chorych z eozynofilią wg różnych progów zawartości eozynofili we krwi.

Odsetek chorych z eozynofilią (n/N)	Kraj	Źródło	Uwagi
<b><math>\geq 200</math> komórek/<math>\mu\text{l}</math></b>			
48,70%	Stany Zjednoczone	<i>Zeiger 2014</i>	odsetek pacjentów z liczbą eozynofili $\geq 200/\mu\text{l}$ , populacja ogólna z astmą określoną jako "persistence", $n = 2\ 392$
62,00%	Stany Zjednoczone	<i>Tran 2014</i>	badanie <i>NHANES</i> , odsetek chorych z liczbą eozynofili $\geq 200/\mu\text{l}$ , populacja ogólna chorych z astmą, dorośli w wieku 18-64 lat, $n = 1\ 721$
52,66%* (28 477/54 072)	Wielka Brytania	<i>Price 2015</i>	odsetek pacjentów z liczbą eozynofili $> 200/\mu\text{l}$ , chorzy w wieku 12-80 lat, $n = 54\ 072$
58,00%	Belgia	<i>Schleich 2014</i>	chorzy z astmą ciężką <sup>b</sup> ( $\geq 18$ lat); poziom eozynofili we krwi $> 188/\mu\text{l}$
<b><math>\geq 260</math> komórek/<math>\mu\text{l}</math></b>			
51,94%* (414/797)	Stany Zjednoczone	<i>Hanania 2013</i>	badanie <i>EXTRA</i> oceniające efektywność omalizumabu, pacjenci z ciężką, oporną (ang. <i>persistence</i> ) astmą alergiczną, zawartość eozynofili

Odsetek chorych z eozynofilią (n/N)	Kraj	Źródło	Uwagi
			≥ 260 komórek/ $\mu$ l, chorzy w wieku 12-75 lat, n = 797
<b>≥ 300 komórek/<math>\mu</math>l</b>			
47,73% (294/616)*	Wiele krajów	<i>Pavord 2012</i>	badanie <i>DREAM</i> - populacja chorych kwalifikujących się do leczenia mepolizumabem, chorzy z eozynofilią definiowaną na podstawie obecności 1 lub więcej czynników (w tym zawartość eozynofili $\geq 150$ komórek/ $\mu$ l), n = 616
30,10%	Stany Zjednoczone	<i>Zeiger 2014</i>	odsetek pacjentów z liczbą eozynofili $\geq 300$ / $\mu$ l, populacja ogólna z astmą określoną jako " <i>persistance</i> ", n = 2 392
32,60% (561/1 721)	Stany Zjednoczone	<i>Tran 2014</i>	badanie <i>NHANES</i> , odsetek chorych z liczbą eozynofili $\geq 200$ / $\mu$ l, populacja ogólna chorych z astmą, dorośli w wieku 18-64 lat, n = 1 721
41,00%	Stany Zjednoczone	<i>Tran 2016</i>	badanie <i>NHANES</i> , odsetek pacjentów z eozynofilią $> 300$ komórek/ $\mu$ l, populacja dorosłych z astmą 18-64 lat, n = 310
51,00%	Stany Zjednoczone	<i>Tran 2016</i>	badanie <i>NHANES</i> , odsetek chorych z eozynofilią $> 300$ komórek/ $\mu$ l wśród chorych z atopią, populacja dorosłych z astmą 18-64 lat, n = 189
30,70%* (16 602/54 072)	Wielka Brytania	<i>Price 2015</i>	odsetek pacjentów z liczbą eozynofili $> 300$ / $\mu$ l, populacja ogólna chorych z astmą w wieku 12-80 lat, n = 54 072
40,43%* (19/47)	Stany Zjednoczone	<i>Hasegawa 2015</i>	odsetek pacjentów z liczbą eozynofili $\geq 300$ / $\mu$ l, populacja chorych z astmą poddanych hospitalizacji z powodu zaostreżeń, n = 47
<b>≥ 400 komórek/<math>\mu</math>l</b>			
18,30%	Stany Zjednoczone	<i>Zeiger 2014</i>	odsetek pacjentów z liczbą eozynofili $\geq 400$ / $\mu$ l, populacja ogólna z astmą określoną jako " <i>persistance</i> ", n = 2 392
17,90% (308/1 721)	Stany Zjednoczone	<i>Tran 2014</i>	badanie <i>NHANES</i> , odsetek chorych z liczbą eozynofili $\geq 400$ / $\mu$ l, populacja ogólna chorych z astmą, dorośli w wieku 18-64 lat, n = 1 721
21,00%	Stany Zjednoczone	<i>Tran 2016</i>	badanie <i>NHANES</i> , odsetek pacjentów z eozynofilią $> 400$ komórek/ $\mu$ l, populacja dorosłych z astmą 18-64 lat, n = 310
27,00%	Stany Zjednoczone	<i>Tran 2016</i>	badanie <i>NHANES</i> , odsetek chorych z eozynofilią $> 400$ komórek/ $\mu$ l wśród chorych z atopią, populacja dorosłych z astmą 18-64 lat, n = 189
16,07%	Wielka Brytania	<i>Price 2015</i>	odsetek pacjentów z liczbą eozynofili $> 400$ / $\mu$ l, chorzy w wieku 12-80 lat, n = 130 248

\* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Odsetki chorych z zawartością eozynofili  $\geq 200$  komórek/ $\mu\text{l}$  mieściły się w zakresie od 48,7% do 62%, natomiast od 30,1% do 47,3% chorych miało  $\geq 300$  eozynofili/ $\mu\text{l}$ . Odsetki chorych z zawartością eozynofili wynoszącą przynajmniej 400 komórek/ $\mu\text{l}$  mieściły się w zakresie od 16,07% do 27%.

### 13.3 Proporcja liczby leczonych benralizumabem we wskazaniu obecnie refundowanym (eozynofilia $\geq 350$ komórek/ $\mu\text{l}$ ) i wskazaniu wnioskowanym

Zgodnie z propozycją Wnioskodawcy, w przypadku rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla benralizumabu o populację pacjentów z ciężką astmą eozynofilową

[Redacted content]

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

Tabela 59. Historyczna i prognozowana liczba leczonych w istniejącym programie B.44 (eozynofilia  $\geq 350$  komórek/ $\mu$ l).

Data	miesiąc programu	liczba leczonych (MEPO i BEN)	w tym BEN	udział BEN
grudzień 2017	1	3	0	0%
styczeń 2018	2	3	0	0%
luty 2018	3	10	0	0%
marzec 2018	4	24	0	0%
kwiecień 2018	5	30	0	0%
maj 2018	6	51	0	0%
czerwiec 2018	7	64	0	0%
lipiec 2018	8	86	0	0%
sierpień 2018	9	94	0	0%
wrzesień 2018	10	107	0	0%
październik 2018	11	138	0	0%
listopad 2018	12	149	0	0%
grudzień 2018	13	165	0	0%
styczeń 2019	14	199	0	0%
luty 2019	15	208	0	0%
marzec 2019	16	232	0	0%
kwiecień 2019	17	252	0	0%
maj 2019	18	269	0	0%
czerwiec 2019	19	283	0	0%
lipiec 2019	20	297	0	0%
sierpień 2019	21	306	0	0%
wrzesień 2019	22	326	0	0%
październik 2019	23	355	0	0%
listopad 2019	24	393	16	4%
grudzień 2019	25	433	41	9%
styczeń 2020	26	409	50	12%
luty 2020	27	426	63	15%
marzec 2020	28	444	77	17%
kwiecień 2020	29	462	93	20%
maj 2020	30	480	109	23%

Data	miesiąc programu	liczba leczonych (MEPO i BEN)	w tym BEN	udział BEN
czerwiec 2020	31	497	126	25%
lipiec 2020	32	515	144	28%
sierpień 2020	33	533	163	31%
wrzesień 2020	34	550	183	33%
październik 2020	35	568	204	36%
listopad 2020	36	586	226	39%
grudzień 2020	37	603	249	41%
styczeń 2021	38	621	273	44%
luty 2021	39	639	298	47%
marzec 2021	40	656	323	49%
kwiecień 2021	41	674	337	50%
maj 2021	42	692	346	50%
czerwiec 2021	43	709	355	50%
lipiec 2021	44	727	363	50%
sierpień 2021	45	745	372	50%
wrzesień 2021	46	762	381	50%
październik 2021	47	780	390	50%
listopad 2021	48	798	399	50%
grudzień 2021	49	815	408	50%
styczeń 2022	50	833	416	50%
luty 2022	51	851	425	50%
marzec 2022	52	868	434	50%
kwiecień 2022	53	886	443	50%
maj 2022	54	904	452	50%
czerwiec 2022	55	921	461	50%
lipiec 2022	56	939	469	50%
sierpień 2022	57	957	478	50%
wrzesień 2022	58	974	487	50%
październik 2022	59	992	496	50%
listopad 2022	60	1 010	505	50%
grudzień 2022	61	1 027	514	50%
styczeń 2023	62	1 045	523	50%
luty 2023	63	1 063	531	50%
marzec 2023	64	1 080	540	50%
kwiecień 2023	65	1 098	549	50%



Data	miesiąc programu	liczba leczonych (MEPO i BEN)	w tym BEN	udział BEN
maj 2023	66	1 116	558	50%
czerwiec 2023	67	1 133	567	50%
lipiec 2023	68	1 151	576	50%
sierpień 2023	69	1 169	584	50%
wrzesień 2023	70	1 186	593	50%
październik 2023	71	1 204	602	50%

Wykres 3.



Prognozowane na tej podstawie, średniomiesięczne liczby leczonych benralizumabem w istniejącym programie w kolejnych latach, przedstawia Tabela 60.

Tabela 60. Prognozowana średniomiesięczna liczba leczonych benralizumabem w obecnie refundowanym wskazaniu ( $\geq 350$  komórek/ $\mu$ l).

Rok horyzontu analizy	Liczba leczonych BEN we wnioskowanym wskazaniu
Rok 1	447
Rok 2	553
Rok 3	659
Rok 4	766
Rok 5	872
Rok 6	978
Rok 7	1 084
Rok 8	1 190
Rok 9	1 296

Fasenra (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych

Tabela 61. Prognozowana średniomiesięczna liczba leczonych benralizumabem we wnioskowanym wskazaniu [REDACTED].

Rok horyzontu analizy	Liczebność populacji dla BEN we wnioskowanym wskazaniu	Udział BEN	Liczba leczonych BEN we wnioskowanym wskazaniu
Rok 1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rok 2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rok 3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rok 4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rok 5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rok 6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rok 7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rok 8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rok 9	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

\* program uruchomiono w listopadzie 2017 r., jednak pierwsi pacjenci zostali objęci leczeniem w grudniu 2017 r., stąd w oszacowaniach przyjęto przedziały czasowe od grudnia do listopada następnego roku.

Tabela 62. Prognozowana proporcja liczby leczonych benralizumabem w istniejącym oraz nowym programie.

Data	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rok 1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rok 2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rok 3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rok 4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rok 5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rok 6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Fasenra (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [REDACTED]

Data			
Rok 7			
Rok 8			
Rok 9			

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Omawiane warianty oszacowania zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 63. Rozważana warianty oszacowania proporcji leczonych benralizumabem w istniejącym oraz nowym programie.

Nr wariantu	Wariant				
1					
2					
3					
4					
5					

Fasenra (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych

[REDACTED]

Nr wariantu	Wariant	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
6	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]				

Szczegółowe prognozy i obliczenia są dostępne w wersji elektronicznej modelu wpływu na budżet stanowiącej załącznik do wniosku o objęcie refundacją.

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

### 13.4 Liczba pacjentów objętych programem lekowym leczenia astmy ciężkiej omalizumabem w oparciu o protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Ciężkiej Astmie Alergicznej (na podst. *BIA Fasentra 2018*)

Informację o liczbie chorych objętych programem lekowym „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem” zaczerpnięto z protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Ciężkiej Astmie Alergicznej, w których raportowana jest liczba chorych uczestniczących w programie lekowym, z podziałem na pacjentów ze statusem „w toku” (którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku) oraz ze statusem „zakwalifikowany” (włączeni do programu, oczekujący na leczenie). W protokołach podano także liczbę pacjentów, którzy zakończyli leczenie oraz liczbę wniosków odrzuconych od początku trwania programu. Szczegółowe dane przedstawia Tabela 64.

Tabela 64. Liczba pacjentów objętych programem lekowym leczenia astmy ciężkiej omalizumabem w oparciu o protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Ciężkiej Astmie Alergicznej.

Data	Kolejne miesiące od rozpoczęcia programu	Liczba uczestniczących w programie lekowym	Status "w toku"	Status "zakwalifikowany"	Status "zakończony"	Liczba odrzuconych wniosków (od początku trwania programu)
listopad 2012	1	0	-	-	-	-
grudzień 2012	2	0	-	-	-	-
styczeń 2013	3	0	-	-	-	-
luty 2013	4	0	-	-	-	-
marzec 2013	5	2	0	2	0	0
kwiecień 2013	6	28	2	26	-	1
maj 2013	7	104	28	76	-	21
czerwiec 2013	8	119	58	61	-	34
lipiec 2013	9	166	111	55	-	40
sierpień 2013	10	192	141	51	-	42
wrzesień 2013	11	206	178	28	-	44
październik 2013	12	213	189	24	-	48
listopad 2013	13	227	203	24	4	50
grudzień 2013	14	254	217	37	4	57
luty 2014	16	279	244	35	4	64
marzec 2014	17	286	250	36	7	68
kwiecień 2014	18	297	269	28	9	70

Data	Kolejne miesiące od rozpoczęcia programu	Liczba uczestniczących w programie lekowym	Status "w toku"	Status "zakwalifikowany"	Status "zakończony"	Liczba odrzuconych wniosków (od początku trwania programu)
maj 2014	19	305	284	21	11	71
czerwiec 2014	20	311	293	18	17	74
lipiec 2014	21	317	296	21	18	76
sierpień 2014	22	321	308	13	21	-
wrzesień 2014	23	320	313	7	24	80
październik 2014	24	321	315	6	26	80
listopad 2014	25	339	323	16	30	84
grudzień 2014	26	345	328	17	32	87
styczeń 2015	27	349	334	15	33	87
luty 2015	28	354	338	16	35	88
marzec 2015	29	364	346	18	35	88
kwiecień 2015	30	370	355	15	35	88
maj 2015	31	372	358	14	40	88
czerwiec 2015	32	381	363	18	42	91
lipiec 2015	33	380	368	18	42	91
sierpień 2015	34	393	374	19	52	95
wrzesień 2015	35	399	377	22	52	96
październik 2015	36	402	385	17	53	96
listopad 2015	37	423	390	33	54	98
grudzień 2015	38	423	389	34	56	98
styczeń 2016	39	434	410	24	60	100
luty 2016	40	447	427	20	60	101
marzec 2016	41	456	436	20	61	101
maj 2016	43	465	445	20	63	101
lipiec 2016	45	480	463	17	66	101
sierpień 2016	46	462	443	19	69	101
wrzesień 2016	47	451	433	18	75	101
październik 2016	48	494	-	-	80	103
grudzień 2016*	50	584	-	-	-	103
marzec 2017*	53	625	-	-	-	104
kwiecień 2017*	54	639	-	-	-	107
maj 2017*	55	640	-	-	-	107
sierpień 2017*	58	666	-	-	-	107

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









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

Faserna (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. ....	17
Tabela 2. Charakterystyka populacji docelowej dla benralizumabu zgodnie z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego. ....	18
Tabela 3. Kalkulacja liczby dorosłych chorych na astmę w Polsce. ....	20
Tabela 4. Liczebność populacji dorosłych chorych na ciężką astmę w Polsce. ....	21
Tabela 5. Liczebność populacji chorych na ciężką astmę w Polsce, [REDACTED] [REDACTED]. ....	21
Tabela 6. Odsetek pacjentów [REDACTED] [REDACTED]. ....	22
Tabela 7. Liczebność populacji chorych na ciężką astmę w Polsce, [REDACTED] [REDACTED]. ....	22
Tabela 8. Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla benralizumabu, łącznie i ze względu na kwalifikację do leczenia omalizumabem. ....	24
Tabela 9. Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana. ....	25
Tabela 10. Struktura leczenia w scenariuszu istniejącym (liczba leczonych (udział)); wariant podstawowy. ....	26
Tabela 11. Pokrycie populacji przez mepolizumab i benralizumab w programie B.44 (we wskazaniu ciężkiej astmy z eozynofilią $\geq 350$ komórek/ $\mu$ l) – dane historyczne (Rok 1-2) i prognoza (Rok 3-4). ....	28
Tabela 12. Zastępowanie technologii opcjonalnych przez benralizumab (wariant podstawowy). ....	29
Tabela 13. Struktura leczenia w scenariuszu nowym (liczba leczonych (udział)); wariant podstawowy. ....	29
Tabela 14. Liczba leczonych benralizumabem w podziale na rok terapii; wariant podstawowy. ....	30
Tabela 15. Założenia wariantów skrajnych – minimalnego i maksymalnego. ....	31
Tabela 16. Liczebność populacji docelowej dla produktu Fasentra – zestawienie zbiorcze (wariant podstawowy i warianty skrajne). ....	31
Tabela 17. Ceny urzędowe produktu leczniczego Fasentra (benralizumab). ....	33
Tabela 18. Roczny koszt benralizumabu. ....	34
Tabela 19. Ceny urzędowe produktu leczniczego Xolair (omalizumab). ....	34
Tabela 20. Dawki produktu leczniczego Xolair (w miligramach na dawkę) podawane we wstrzyknięciu podskórnie co 2 lub co 4 tygodnie (ChPL Xolair). ....	35
Tabela 21. Dawkowanie omalizumabu podawanego w ramach programu lekowego w Polsce. ....	36
Tabela 22. Zużycie omalizumabu w analizie podstawowej oraz w analizie wrażliwości. ....	38
Tabela 23. Roczny koszt omalizumabu (analiza podstawowa). ....	38
Tabela 24. Liczba świadczeń powiązanych z realizacją programu lekowego B.44 rozliczonych w 2019 roku. ....	39



Tabela 54. Odsetek chorych z ciężką, niekontrolowaną astmą w populacji chorych z astmą.....	71
Tabela 55. Odsetek chorych z astmą alergiczną. ....	72
Tabela 56. Odsetek chorych z IgE w określonym przedziale. ....	74
Tabela 57. Odsetek chorych z eozynofilią (zawartość eozynofili > 150 komórek/ $\mu$ l). ....	75
Tabela 58. Odsetek chorych z eozynofilią wg różnych progów zawartości eozynofili we krwi. ....	76
Tabela 59. Historyczna i prognozowana liczba leczonych w istniejącym programie B.44 (eozynofilia $\geq$ 350 komórek/ $\mu$ l). ....	79
Tabela 60. Prognozowana średniomiesięczna liczba leczonych benralizumabem w obecnie refundowanym wskazaniu ( $\geq$ 350 komórek/ $\mu$ l).....	81
Tabela 61. Prognozowana średniomiesięczna liczba leczonych benralizumabem we wnioskowanym wskazaniu [REDACTED].....	82
Tabela 62. Prognozowana proporcja liczby leczonych benralizumabem w istniejącym oraz nowym programie. ..	82
Tabela 63. Rozważana warianty oszacowania proporcji leczonych benralizumabem w istniejącym oraz nowym programie.....	83
Tabela 64. Liczba pacjentów objętych programem lekowym leczenia astmy ciężkiej omalizumabem w oparciu o protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Ciężkiej Astmie Alergicznej.....	85
Tabela 65. Wnioskowany program lekowy „Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej sterydozależnej benralizumabem (ICD-10 J82)”.....	87

## Spis wykresów

Wykres 1. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS (PPP).....	48
Wykres 2. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS (PPP).....	50
Wykres 3. [REDACTED].....	81

## Piśmiennictwo

- AE Fasenra 2021** [redacted] i wsp. Fasenra® (benralizumab) w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych z eozynofilią [redacted]. Analiza ekonomiczna, wersja 1.1. Aestimo s.c. Kraków, 2021.
- AKL Fasenra 2021** [redacted] i wsp. Fasenra® (benralizumab) w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych z eozynofilią [redacted]. Analiza kliniczna, wersja 1.1. Aestimo s.c. Kraków, 2021.
- Antonicelli 2004** Antonicelli L, Bucca C, Neri M, De Benedetto F, Sabbatani P, Bonifazi F, Eichler HG, Zhang Q, Yin DD. Asthma severity and medical resource utilisation. Eur Respir J. 2004 May;23(5):723-9.
- 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 [redacted]. Analiza problemu decyzyjnego, wersja 1.1. Aestimo s.c. Kraków, 2021.
- Barnes 1998** Barnes PJ, Woolcock AJ. Difficult asthma. Eur Respir J. 1998;12(5):1209-18.
- BIA Fasenra 2018** Stelmachowski J i wsp. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Fasenra (benralizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową. Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków, lipiec 2018.
- Bożek 2015** Bożek A, Kozłowska R, Kołodziejczyk K, Jarzab J. Epidemiologia chorób alergicznych u ludzi starszych w Polsce. Alergologia Polska 2015; 2(3):111–116.
- Buczyłko 1997** Buczyłko K, Florkiewicz E, Sankowski Z. Częstość wykrywania dodatnich testów skórnych u chorych na astmę po 30 roku życia. Pneumonologia i Alergologia Polska 1997;65(1-2):61-64.
- Chipps 2018** Chipps BE, Newbold P, Hirsch I, Trudo F, Goldman M. Benralizumab efficacy by atopy status and serum immunoglobulin E for patients with severe, uncontrolled asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2018; 120(5):504-511.e4
- ChPL Fasenra** Charakterystyka Produktu Leczniczego Fasenra (benralizumab) z dn. 10.02.2020 r.  
Dostęp on-line pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fasenra-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fasenra-epar-product-information_pl.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 03.09.2020 r.
- ChPL Xolair** Charakterystyka Produktu Leczniczego Xolair (omalizumab). Dostęp on-line: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xolair-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xolair-epar-product-information_pl.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 03.09.2020 r.
- Chung 2019** Chung LP, Upham JW, Bardin PG, Hew M. Rational oral corticosteroid use in adult severe asthma: A narrative review. Respirology 2020 Feb;25(2):161-172.
- DGL 28/06/2019** Komunikat dotyczący wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za miesiąc marzec 2019 r.  
<https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7392.html>  
Data ostatniego dostępu: 03.09.2020 r.



- 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.
- Doboszyńska 2008** Doboszynska A, Swietlik E. Asthma management at primary care level: symptoms and treatment of 3305 patients with asthma diagnosed by a family physician. *J Physiol Pharmacol.* 2008;59 Suppl 6:231-41.
- Gaga 2005** Gaga M, Papageorgiou N, Yiourgioti G, Karydi P, Liapikou A, Bitsakou H, Zervas E, Koulouris NG, Holgate ST. Risk factors and characteristics associated with severe and difficult to treat asthma phenotype: an analysis of the ENFUMOSA group of patients based on the ECRHS questionnaire. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:954-959.
- Garin 2015** Garin N, Koyanagi A, Chatterji S, Tyrovolas S, Olaya B, Leonardi M, Lara E, Koskinen S, Tobiasz-Adamczyk B, Ayuso-Mateos JL, Haro JM. Global Multimorbidity Patterns: A Cross-Sectional, Population-Based, Multi-Country Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2015; pii: glv128. doi: 10.1093/gerona/glv128
- Gergen 2009** Gergen PJ, Arbes SJ, Calatroni A, Mitchell HE, Zeldin DC. Total IgE levels and asthma prevalence in the US population: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(3):447-453
- GINA 2020** Na podstawie *Hekking 2015*
- GUS 2006** Ciecieląg P, Lednicki B, Moskalewicz J, Małgorzata Piekarzewska M, Sierosławski J, Wali-górska M, Zajenkowska-Kozłowska A. Stan zdrowia ludności Polski w 2004 r. GUS, Departament Statystyki Społecznej. Warszawa 2006.
- GUS 2011** Koehne N, Lednicki B, Piekarzewska M, Wieczorkowski R, Zajenkowska-Kozłowska A. Stan Zdrowia ludności Polski w 2009 roku. Główny Urząd Statystyczny. Warszawa 2011.
- 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/pod-grup/tablica>  
Data ostatniego dostępu: 14.01.2021 r.
- Haldar 2009** Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, Marshall RP, Bradding P, Green RH, Wardlaw AJ, Pavord ID. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *New Engl J Med.* 2009;360(10):973-984.
- Hanania 2013** Hanania NA, Wenzel S, Rosén K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy DF, Lal P, Arron JR, Harris JM, Busse W. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(8):804-11.
- Hasegawa 2015** Hasegawa K, Stoll SJ, Ahn J, Bittner JC, Camargo CA Jr. Prevalence of eosinophilia in hospitalized patients with asthma exacerbation. *Respir Med.* 2015;109(9):1230-2.
- HEDIS 2016** National Committee of Quality Assurance, 2015. HEDIS and performance measures. Dostępne pod adresem: <http://www.ncqa.org/HEDISQualityMeasurement.aspx>.
- Hekking 2015** Hekking PP, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(4):896-902.
- Hoskins 2000** Hoskins G, McCowan C, Neville RG et al. Risk factors and costs associated with an asthma attack. *Thorax* 2000; 55: 19-24.
- 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, Warchoń 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.
- Jarvis 2012** Jarvis D, Newson R, Lotvall J, Hastan D, Tomassen P, Keil T, Gjomarkaj M, Forsberg B, Gunnbjornsdottir M, Minov J, Brozek G, Dahlen SE, Toskala E, Kowalski ML, Olze H, Howarth P, Krämer U, Baelum J, Loureiro C, Kasper L, Bousquet PJ, Bousquet J, Bachert C, Fokkens W, Burney P. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe. *Allergy*. 2012;67(1):91-8.
- Jassem 2009** Jassem E. Ciężka postać astmy - rozpoznawanie i leczenie. *Przew Lek* 2009; 6:16-19.
- Knudsen 2009** Knudsen TB, Thomsen SF, Nolte H, Backer V. A population-based clinical study of allergic and non-allergic asthma. *J Asthma*. 2009;46(1):91-94. doi:10.1080/02770900802524657.
- Komorowski 2011** Komorowski J, Samoliński BK. Epidemiologia chorób alergicznych w Polsce i na świecie. *Kształcenie Podyplomowe* 2011; 4(1): 22–29.
- Kowalski 2004** Kowalski ML, Jędrzejczak M, Cirić M. Efektywność leczenia astmy oskrzelowej w Polsce w ocenie pacjentów - wyniki badania AIRCEE (Asthma Insights & Reality in Central and Eastern Europe). *Alergia Astma Immunologia* 2004; 9(4): 187-195.
- Kuna 2014** Piotr Kuna ABŁ. IV Kliniczne Forum Ekspertów / II Spotkanie Ekspertów – Leczenie Ciężkiej Astmy Alergicznej Omalizumabem. *Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology*. 2014;1(1):43-49. doi:10.1016/j.alergo.2014.03.005.
- Kupryś-Lipińska 2010** Kupryś-Lipińska I, Elgalal A, Kuna P. Niedodiagnozowanie i brak właściwej terapii astmy – badanie populacji ogólnej mieszkańców województwa łódzkiego (Polska). *Pneumonol Alergol Pol*. 2010;78(1):21-7.
- 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.
- Lee 2006** Lee JH, Haselkorn T, Chipps BE, Miller DP, Wenzel SE. Gender Differences in IgE-Mediated Allergic Asthma in the Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) Study. *Journal of Asthma*, 43:179–184, 2006.
- Liebhart 2007** Liebhart J, Malolepszy J, Wojtyniak B, Pisiewicz K, Plusa T, Gladysz U; Polish Multicentre Study of Epidemiology of Allergic Diseases. Prevalence and risk factors for asthma in Poland: results from the PMSEAD study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17(6):367-74.
- Long 2005** Long AA. Addressing Unmet Needs In Asthma Care. W: Kaliner MA. P&T DIGEST. Asthma Special Supplement to Managed Care 2005; 14(11): 16-23.
- Łukaszyk 2013** Łukaszyk M, Ziętkowski Z, Bodzenta-Łukaszyk A. Czym jest astma ciężka/trudna – definicje. *Alergia Astma Immunologia* 2013, 18 (2): 69-70.
- MPZ 2018** Ministerstwo Zdrowia, Mapa potrzeb zdrowotnych dla Polski, <http://www.mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/4/2018/01/polska-1.pdf>

- 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 1 stycznia 2021 r.
- Nair 2009** Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, Hargreave FE, O'Byrne PM. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med.* 2009;360(10):985-993.
- NFZ 2020** Narodowy Fundusz Zdrowia o zdrowiu – Astma. Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia, Departament Analiz i Innowacji. Warszawa, maj 2020. ISBN: 978-83-956980-3-3.  
Dostęp on-line pod adresem: [https://zdrowedane.nfz.gov.pl/pluginfile.php/330/mod\\_resource/content/1/nfz\\_o\\_zdrowiu\\_astma.pdf](https://zdrowedane.nfz.gov.pl/pluginfile.php/330/mod_resource/content/1/nfz_o_zdrowiu_astma.pdf)
- Niżankowska-Mogilnicka 2015** Niżankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Gajewski P. Astma. W: *Interna Szczeklika 2015; Medycyna Praktyczna 2015; 679-694.*
- Panek 2016** Panek M., Mokros Ł., Pietras T., Kuna P. The epidemiology of asthma and its comorbidities in Poland e Health problems of patients with severe asthma as evidenced in the Province of Lodz. *Respiratory Medicine xxx (2016) 1e8*
- Pavord 2012** Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, Ortega H, Chanaz P. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England).* 2012;380(9842):651-659.
- PL Fasenna 2020** Projekt programu lekowego: „Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej sterydozależnej benralizumabem (ICD-10 J82)”. Materiały otrzymane od Wnioskodawcy.
- 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
- Price 2015** Price DB, Rigazio A, Campbell JD, Bleecker ER, Corrigan CJ, Thomas M, Wenzel SE, Wilson AM, Small MB, Gopalan G, Ashton VL, Burden A, Hillyer EV, Kerkhof M, Pavord ID. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. *Lancet Respir Med.* 2015;3(11):849-58.
- Price 2016** Price D, Wilson AM, Chisholm A, Rigazio A, Burden A, Thomas M, King C. Predicting frequent asthma exacerbations using blood eosinophil count and other patient data routinely available in clinical practice. *J Asthma Allergy.* 2016;9:1-12.
- Quirce 2011** Quirce S, Plaza V, Picado C, Vennera M, Casafont J. Prevalence of uncontrolled severe persistent asthma in pneumology and allergy hospital units in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21(6):466-71.
- Romantowski 2015** Romantowski J, Gawinowska M, Cyrny P, Jassem E, Chełmińska M, Niedożytko M. Asthma prevalence and risk factors analysis in Tricity university students' group. *Pneumonol Alergol Pol.* 2015;83(5):359-64.
- Samoliński 2014** Samoliński B, Raciborski F, Lipiec A, Tomaszewska A, Krzych-Fałta E, Samel-Kowalik P, Walkiewicz A, Lusawa A, Borowicz J, Komorowski J, Samolińska-Zawisza U, Sybilski AJ, Piekarska B, Nowicka A. Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP). *Alergologia Polska* 2014; 1(1):10-18.
- Schleich 2014** Schleich F, Brusselle G, Louis R, Vandenplas O, Michils A, Pilette C, Peche R, Manise M, Joos G. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir Med.* 2014;108(12):1723-32.

- Suruki 2012** Suruki RY, Davis KJ, Ortega HG. Frequency Of Asthma Exacerbation By Severity In Adult Patients Using A US Healthcare Claims Database. MeetingAbstracts.A5227 Conference: American Thoracic Society 2012 International Conference, May 18-23, 2012 • San Francisco, California.
- Sybilski 2015** Sybilski AJ, Raciborski F, Lipiec A, Tomaszewska A, Lusawa A, Samel-Kowalik P, Walkiewicz A, Krzych-Falta E, Samoliński B. Epidemiology of atopic dermatitis in Poland according to the Epidemiology of Allergic Disorders in Poland (ECAP) study. *J Dermatol.* 2015;42(2):140-7.
- Tran 2014** Tran TN, Khatry DB, Ke X, Ward CK, Gossage D. High blood eosinophil count is associated with more frequent asthma attacks in asthma patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113(1):19-24.
- Tran 2016** Tran TN, Zeiger RS, Peters SP, Colice G, Newbold P, Goldman M, Chipps BE. Overlap of atopic, eosinophilic, and TH2-high asthma phenotypes in a general population with current asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;116(1):37-42.
- Tran 2020** Tran TN, King E, Sarkar R, Nan C, Rubino A, O'Leary C, Muzwidzwa R, Belton L, Quint JK. Oral corticosteroid prescription patterns for asthma in France, Germany, Italy and the UK. *Eur Respir J.* 2020 Jun 4;55(6):1902363. doi: 10.1183/13993003.02363-2019. PMID: 32165402; PMCID: PMC7270349.
- UR NFZ 11/2020/IV** Uchwała Nr 11/2020/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 października 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2020 r.
- UR NFZ 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.
- von Bülow 2014** von Bülow A, Kriegbaum M, Backer V, Porsbjerg C. The prevalence of severe asthma and low asthma control among Danish adults. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(6):759-67.
- Zeiger 2014** Zeiger RS, Schatz M, Li Q, Chen W, Khatry DB, Gossage D, Tran TN. High blood eosinophil count is a risk factor for future asthma exacerbations in adult persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(6):741-50.
- Zeiger 2016** Zeiger RS, Schatz M, Dalal AA, Qian L, Chen W, Ngor EW, Suruki RY, Kawatkar AA. Utilization and Costs of Severe Uncontrolled Asthma in a Managed-Care Setting. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(1):120-129.e3.