

Analiza Ekonomiczna

TEZSPIRE™ (tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym stosowanym w leczeniu podtrzymującym

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

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

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 18 maja 2023 r.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Spis treści

Spis treści	3
Wykaz skrótów	6
Streszczenie	9
ANALIZA EKONOMICZNA	15
1 Cel analizy	16
2 Problem decyzyjny	16
2.1 Populacja	16
2.2 Oceniana interwencja	18
2.3 Komparatory	18
2.4 Efekty zdrowotne	20
3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego TEZSPIRE™ i wnioskowane warunki objęcia refundacją	21
4 Metodyka analizy ekonomicznej	23
4.1 Strategia i technika analityczna	23
4.2 Perspektywa analizy	27
4.3 Horyzont czasowy	28
4.4 Długość cyklu modelu	28
4.5 Dyskontowanie	28
4.6 Schemat modelu kosztów-użyteczności (tezepelumab vs SoC)	29
5 Parametry modelu (dane wejściowe do modelu CUA)	32
5.1 Charakterystyka kohorty pacjentów	33
5.2 Parametry kliniczne	33
5.2.1 Prawdopodobieństwa przejścia między stanami	35
5.2.2 Rozkład występowania poszczególnych typów zaostrzeń choroby	37
5.2.3 Czas trwania epizodu zaostrzenia	38
5.2.4 Redukcja dawki OCS	39
5.2.5 Czas trwania leczenia	41
5.2.6 Konsekwencje przewlekłego stosowania OCS	42
5.2.7 Śmiertelność	46
5.3 Użyteczności stanów zdrowia	48

5.3.1	Przegląd systematyczny użyteczności.....	48
5.3.2	Użyteczności z badań RCT	57
5.3.3	Użyteczności przyjęte w modelu	58
5.3.3.1	Użyteczności stanów zdrowia	58
5.3.3.2	Obniżenie użyteczności związane z przewlekłym stosowaniem doustnych glikokortykosteroidów.....	59
5.4	Analiza kosztów.....	60
5.4.1	Koszty w programie lekowym.....	61
5.4.1.1	Koszt tezepelumabu.....	61
5.4.1.2	Koszt innych leków biologicznych	62
5.4.1.3	Koszt podania leków biologicznych w programie	71
5.4.1.4	Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w programie lekowym	73
5.4.2	Koszty leczenia standardowego (SoC)	74
5.4.3	Koszty związane z epizodami zaostrzeń.....	77
5.4.4	Koszty zdarzeń niepożądanych związanych z przewlekłym stosowaniem doustnych glikokortykosteroidów (OCS)	84
5.4.5	Koszty stanów zdrowia	86
6	Walidacja modelu.....	87
6.1	Walidacja wewnętrzna modelu.....	87
6.2	Walidacja konwergencji	88
6.3	Walidacja zewnętrzna.....	88
7	Zestawienie parametrów modelu.....	88
7.1	Analiza podstawowa	88
7.2	Deterministyczna analiza wrażliwości (CMA).....	91
7.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości (CUA).....	93
7.4	Scenariuszowa analiza wrażliwości (CUA).....	93
8	Wyniki analizy podstawowej	95
8.1	Wyniki analizy minimalizacji-kosztów (CMA)	95
8.2	Wyniki analizy kosztów-użyteczności (CUA).....	97
8.2.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych	98
8.2.2	Wyniki analizy kosztów-użyteczności	101
8.3	Wyniki analizy progowej (CMA, CUA)	103

9	Wyniki analizy wrażliwości.....	104
9.1	Wyniki analizy wrażliwości minimalizacji kosztów	104
9.1.1	Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	105
9.1.2	Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	108
9.2	Wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności.....	110
9.2.1	Jednokierunkowa analiza wrażliwości	110
9.2.1.1	Wariant z uwzględnieniem RSS.....	111
9.2.1.2	Wariant bez uwzględnienia RSS.....	118
9.2.2	Scenariuszowa analiza wrażliwości (CUA)	125
9.2.2.1	Wariant z uwzględnieniem RSS.....	125
9.2.2.1	Wariant bez uwzględnienia RSS.....	129
9.2.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)	133
9.2.3.1	Wariant z uwzględnieniem RSS.....	133
9.2.3.2	Wariant bez uwzględnienia RSS.....	137
10	Dyskusja	141
11	Wnioski końcowe	143
12	Załączniki.....	144
12.1	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	144
12.2	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych	144
12.2.1	Cel	144
12.2.2	Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych	145
12.2.3	Strategia wyszukiwania i źródła.....	146
12.2.4	Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych	147
12.3	Alternatywne źródło śmiertelności związanej z astmą (NICE TA565)	152
12.4	Tablice trwania życia w Polsce.....	157
	Spis Tabel	161
	Spis Wykresów	164
	Piśmiennictwo.....	165

Wykaz skrótów

ACQ	Kwestionariusz kontroli astmy (z ang. <i>Asthma Control Questionnaire</i>)
ACT	<i>Asthma Control Test</i>
AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AIAT	Aminotransferaza alaninowa
AKL	Analiza kliniczna
amp.-strzyk.	Ampułka-strzykawka
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AQLQ	<i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i>
ATAQ	<i>Asthma Therapy Assessment Questionnaire</i>
AW	Analiza wrażliwości
BEN	Benralizumab
BIA	Analiza wpływu na budżet
CEA	Analiza typu efektywności-kosztów (z ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i>)
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CMA	Analiza typu minimalizacji-kosztów (z ang. <i>Cost-Minimization Analysis</i>)
CPI	Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych (z ang. <i>consumer price index</i>)
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (z ang. <i>Cost-Utility Analysis</i>)
CZN	Cena zbytu netto
DDD	Zdefiniowana dawka dzienna (z ang. <i>Defined Daily Dose</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DUP	Dupilumab
EAN	<i>European Article Number</i>
EQ-5D	Standaryzowany kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (z ang. <i>EuroQol – 5 Dimensions</i>)
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
GKS	Glikokortykosteroidy
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HRQoL	Ogólna jakość życia związana ze stanem zdrowia (z ang. <i>Health-Related Quality of Life</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

ICD	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (z ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICS	Wziewne glikokortykosteroidy (z ang. <i>Inhaled Corticosteroids</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention-to-Treat</i>)
IU	Międzynarodowa jednostka aktywności substancji biologicznie czynnych (z ang. <i>International Unit</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LABA	Długodziałające β 2-mimetyki (z ang. <i>Long Acting Beta-Agonists</i>)
LY	Lata życia (z ang. <i>Life Years</i>)
LYG	Zyskane lata życia (z ang. <i>Life Years Gained</i>)
LYG	Zyskane lata życia (z ang. <i>Life Years Gained</i>)
MEP	Mepolizumab
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
OCS	Doustne glikokortykosteroidy (z ang. <i>Oral Corticosteroids</i>)
OMA	Omalizumab
PDD	Przepisana dawka dzienna (z ang. <i>Prescribed Daily Dose</i>)
PEF	Szczytowy przepływ wydechowy (z ang. <i>Peak Expiratory Flow</i>)
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PL	Program lekowy
PPP	Perspektywa ekonomiczna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (z ang. <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i>)
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality Adjusted Life-Year</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RES	Reslizumab
RSS	Instrument podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SABA	Krótkodziałający β -agoniści (z ang. <i>Short-Acting β-Agonists</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
SF-6D	Kwestionariusz oceny jakości życia (z ang. <i>Short-Form Six-Dimension</i>)
SGRQ	<i>Saint George's Respiratory Questionnaire</i>

SoC	Standardowa terapia (z ang. <i>Standard of Care</i>)
SOR	Szpitalny Oddział Ratunkowy
TEZ	Tezepelumab
TSLP	<i>Thymic Stromal Lymphopoietin</i>
VAS	<i>Visual Analog Scale</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania tezepelumabu (produkt leczniczy TEZSPIRE™) w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym stosowanym w leczeniu podtrzymującym.

Analiza została wykonana na zlecenie AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego TEZSPIRE™, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 210 mg.

Wnioskowana jest refundacja w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82)”.

Metodyka

Definicję populacji i dobór komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego (*APD Tezspire 2023*), wykorzystując schemat PICO (populacja, interwencja, komparatory, wyniki).

Populację docelową (P) analizy stanowili dorośli oraz młodzież w wieku 12 lat i starszych z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym stosowanym w leczeniu podtrzymującym. W populacji docelowej można wyróżnić dwie podgrupy chorych z ciężką postacią astmy:

- 1) obecnie **niekwalifikujących się do leczenia biologicznego** finansowanego ze środków publicznych,
- 2) obecnie **kwalifikujących się do leczenia biologicznego** finansowanego ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.44.

Ocenianą interwencją (I) stanowi zastosowanie tezepelumabu (produkt leczniczy TEZSPIRE™) w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym chorych na ciężką niekontrolowaną astmę.

Uwzględnione w analizie komparatory (C) dla wnioskowanej interwencji podzielono względem kwalifikacji chorych do leczenia biologicznego w ramach programu lekowego B.44 lub braku możliwości zakwalifikowania do takiej terapii. Dodatkowo w przypadku pacjentów kwalifikujących się do leczenia w ramach programu lekowego, z uwagi na odmienne kryteria kwalifikacji dla każdego z uwzględnionych leków, porównanie przeprowadzono w obrębie wyróżnionych subpopulacji:

- w subpopulacjach chorych ≥ 18 lat z ciężką astmą eozynofilową z poziomem eozynofilii ≥ 350 komórek/ μl oraz ≥ 150 komórek/ μl dla pacjentów, u których konieczne było leczenie podtrzymujące wysokimi dawkami GKS wziewnych – benralizumab i mepolizumab
- w subpopulacji ≥ 12 lat z ciężką niekontrolowaną astmą z zapaleniem typu 2 i poziomem eozynofilii ≥ 150 komórek/ μl i całkowitym stężeniem IgE w surowicy 30 -1500 IU/ml oraz w subpopulacji pacjentów ≥ 18 lat z ciężką niekontrolowaną astmą z zapaleniem typu 2 i poziomem eozynofilii ≥ 350 komórek/ μl oraz ≥ 150 komórek/ μl dla pacjentów, u których konieczne było leczenie

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

podtrzymujące wysokimi dawkami GKS wziewnych – dupilumab

- w subpopulacji ≥ 12 lat z ciężką, niekontrolowaną astmą alergiczną, z całkowitym stężeniem IgE w surowicy 30-1500 IU/ml) – omalizumab.
- dodatkowo w analizie minimalizacji kosztów uwzględniono uśredniony biologiczny komparator, oszacowano jako średni ważony koszt leczenia lekami biologicznymi aktualnie dostępnymi w programie lekowym. Jako wagę przyjęto udziały poszczególnych terapii lekami biologicznymi oszacowano na podstawie udziałów pacjentów, którzy po wprowadzeniu refundacji tezepelumabu otrzymają produkt leczniczy TEZSPIRE™ zamiast aktualnie dostępnych leków biologicznych (*BIA Tezspire 2023*).

Natomiast w populacji chorych obecnie niekwalifikujących się do leczenia w ramach programu lekowego jako komparator przyjęto najlepszą terapię standardową (SoC), tj. indywidualne leczenie objawowe, ustalone przez specjalistę.

Biorąc pod uwagę wpływ rozważanego problemu zdrowotnego na jakość i długość życia chorych (w szczególności w odniesieniu do klinicznie istotnych zaostrzeń astmy, związanych z wyższym ryzykiem zgonu i pogorszeniem jakości życia) oraz istotność różnic w skuteczności leczenia między ocenianą interwencją, a komparatorem, za najbardziej odpowiednią technikę analityczną w ocenie ekonomicznej tezepelumabu przyjęto:

- 1) dla populacji obecnie **niekwalifikującej się do leczenia biologicznego** finansowanego ze środków publicznych, gdzie zasadne jest porównanie z leczeniem

standardowym (SoC) – **analizę kosztów-użyteczności (CUA)**.

- 2) dla populacji obecnie **kwalifikującej się do leczenia biologicznego** finansowanego ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.44, gdzie zasadne jest wykonanie porównania z mepolizumabem, omalizumabem, benralizumabem oraz dupilumabem – **analizę minimalizacji kosztów (CMA)**.

W ramach analizy CUA oceniano standardowe dla analiz HTA punkty końcowe: ilość uzyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY, z ang. *Quality-Adjusted Life Years*) oraz ilość uzyskanych lat życia (LY, z ang. *Life Years*).

Do wyznaczenia powyższych wartości dla obu porównywanych interwencji skorzystano w modelu z wyników badań klinicznych *NAVIGATOR*, *SOURCE* z podgrupy pacjentów zgodnej z rozważanym problemem zdrowotnym.

Ocenę ekonomiczną leku TEZSPIRE™ w porównaniu z SoC wykonano w oparciu o globalny model farmakoekonomiczny skonstruowany w programie Microsoft Excel®, udostępniony przez Wnioskodawcę z przeznaczeniem do adaptacji do warunków polskich. Zachowując strukturę oraz podstawowe założenia modelu centralnego, w analizie uwzględniono polską praktykę kliniczną związaną z leczeniem ciężkiej astmy, w tym polskie dane dotyczące zużycia zasobów oraz koszty jednostkowe leków i świadczeń. Analiza kosztów-użyteczności zawiera analizę podstawową oraz deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu.

Natomiast analiza ekonomiczna dla porównania tezepelumabu z benralizumabem,

dupilumabem, mepolizumabem, omalizumabem, oraz komparatorem ważonym została przeprowadzona *de novo* w oparciu o wnioski z wcześniej przygotowanych analizy problemu decyzyjnego oraz wyniki analizy klinicznej.

W porównaniu leku TEZSPIRE™ z SoC przyjęto dożywni horyzont czasowy, natomiast w przypadku zestawienia tezepelumabu z benralizumabem, dupilumabem, mepolizumabem, omalizumabem oraz komparatorem ważonym przyjęto dwuletni horyzont czasowy, wystarczający do oceny różnic w kosztach porównywanych terapii biologicznych.

Analizę podstawową CMA przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), natomiast CUA z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (PPP) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P).

W CMA uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów związane z programem lekowym, tj. koszty lekowe (tezepelumab, mepolizumab, omalizumab, benralizumab, dupilumab) oraz koszty świadczeń w programie lekowym (podanie leków, diagnostyka i monitorowanie leczenia w programie), natomiast w CUA uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leczenia tezepelumabem w ramach programu lekowego, w tym koszt leku, koszty świadczeń (podanie, diagnostyka i monitorowanie leczenia),
- koszty farmakoterapii w czasie leczenia standardowego (SoC),
- koszt farmakoterapii w czasie przyjmowania OCS,
- koszt leczenia zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem OCS,

- koszt leczenia zaostrzeń astmy,
- koszty związane ze stanem zdrowia kontrolowana astma,
- koszty związane ze stanem zdrowia niekontrolowana astma.

Wybór źródeł danych oparto na perspektywie analizy. Wyceny jednostkowe zużywanych zasobów – leków i świadczeń, oparto na obowiązujących zarządzeniach Prezesa NFZ oraz aktualnym rozporządzeniu Ministra Zdrowia (MZ 20/04/2023), ceny leków biologicznych zaczerpnięto z przetargów na ich zakup opublikowanych na <https://platformazakupowa.pl/>.

Urzędowa cena hurtowa brutto produktu TEZSPIRE™ (przyjęta w wariantcie bez RSS) została dostarczona przez Wnioskodawcę i wynosi ██████████ zł za opakowanie 1 amp.-strz. a 210 mg). W wariantcie z uwzględnieniem RSS, zgodnie z ustaleniami Wnioskodawca ██████████

Dla kluczowych parametrów modelu CMA oraz CUA przeprowadzono analizę wrażliwości: scenariuszową (CUA, CMA), jednokierunkową (CUA) i probabilistyczną (CUA).

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

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

Wyniki analizy ekonomicznej

Analiza minimalizacji kosztów (CMA) - wyniki analizy podstawowej

W ramach analizy minimalizacji kosztów dokonano porównania tezepelumabu z lekami biologicznymi w dwuletnim horyzoncie czasowym.

Wariant z uwzględnieniem RSS

Inkrementalne wyniki CMA z uwzględnieniem RSS dla tezepelumabu przedstawiają się następująco:

- vs benralizumab: █████ zł;
- vs mepolizumab: █████ zł;
- vs dupilumab: █████ zł;
- vs omalizumab: █████ zł;
- vs komparator uśredniony: █████ zł

W porównaniu uwzględniającym zaproponowany przez Wnioskodawcę RSS tezepelumab generuje inkrementalne oszczędności dla płatnika publicznego względem większości komparatorów (tj. w porównaniu z dupilumabem, omalizumabem i komparatorem uśrednionym). Jedynie w przypadku porównania z mepolizumabem, wnioskowana technologia jest bardziej strategią bardziej kosztowną. W przypadku porównania tezepelumabu z benralizumabem koszty obu strategii leczenia są jednakowe.

Wariant bez uwzględnienia RSS

Inkrementalne wyniki CMA bez uwzględnienia RSS dla tezepelumabu przedstawiają się następująco:

- vs benralizumab: █████ zł;
- vs mepolizumab: █████ zł;

- vs dupilumab: █████ zł;
- vs omalizumab: █████ zł;
- vs komparator uśredniony: █████ zł.

W porównaniu nie uwzględniającym zaproponowanego przez Wnioskodawcę RSS terapia tezepelumabem jest bardziej kosztowna z perspektywy płatnika publicznego względem wszystkich uwzględnionych komparatorów.

Analiza kosztów-użyteczności (CUA) – wyniki analizy podstawowej

Wariant z uwzględnieniem RSS

Wartość wskaźnika ICUR wyniosła █████ zł/QALY (PPP) oraz █████ zł/QALY (PPP+P) i znalazła się powyżej progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (175 926 zł/QALY).

Efekt zdrowotny, przypadający na jednego chorego, oszacowano na █████ w ramieniu tezepelumabu oraz 9,30 QALY dla strategii leczenia standardowego (SoC).

Inkrementalny efekt zdrowotny strategii leczenia z zastosowaniem tezepelumabu wynosi █████. Oszacowany inkrementalny koszt wyniósł █████ zł (PPP; PPP+P).

Wariant bez uwzględnienia RSS

Wartość wskaźnika ICUR wyniosła █████ zł/QALY (PPP) oraz █████ zł/QALY (PPP+P), przekraczając próg opłacalności technologii medycznych w Polsce. Dodatkowy koszt w przeliczeniu na jednego pacjenta wynosi █████ zł (PPP) oraz █████ zł (PPP+P).

Analiza progowa

Progowa cena jednostkowa zbytu netto leku TEZSPIRE™ względem SoC w analizie CUA wynosi ██████ zł z perspektywy płatnika publicznego oraz ██████ zł z perspektywy wspólnej płatnika i pacjenta.

W analizie CMA w zestawieniu z uśrednionym kosztem terapii biologicznych, progowa cena hurtowa brutto TEZSPIRE™ wynosi ██████

Analiza wrażliwości

Analiza minimalizacji kosztów – scenariuszowa AW

W większości (11 z 13) wariantów AW, tezepelumab pozostawał strategią mniej kosztowną od uśrednionego komparatora biologicznego (zakres oszczędności od ██████ do ██████ zł/pacjenta); jedynie w dwóch scenariuszach (minimalne zużycie omalizumabu oraz koszty drugiego roku leczenia) zaobserwowano wyższe koszty w ramieniu ocenianej interwencji (█████. ██████. zł/pacjenta).

W każdym wariantcie AW bez uwzględnienia RSS, tezepelumab pozostawał najbardziej kosztowną strategią leczenia biologicznego (zakres inkrementalnych kosztów względem uśrednionego komparatora: ██████ zł).

Analiza kosztów-użyteczności – jednokierunkowa AW

Najwyższe odchylenia wartości ICUR odnotowano w scenariuszach, w których testowano zmienne wartości użyteczności dla stanu „astma kontrolowana” oraz koszty terapii tezepelumabem. W scenariuszach tych

odnotowano odchylenia wartości ICUR od wartości z analizy podstawowej przekraczające 15% - odpowiednio -13% i 26% oraz -17% oraz 17%. We wszystkich wariantach deterministycznej analizy wrażliwości wartość ICUR znajdowała się powyżej progu opłacalności.

Analiza kosztów-użyteczności – scenariuszowa AW

Największy wpływ na wyniki inkrementalne zaobserwowano w scenariuszu z alternatywnym sposobem naliczania śmiertelności związanej z zaostrzeniami astmy (ok. dwukrotny wzrost ICUR); zmiana ICUR w pozostałych scenariuszach była umiarkowana (<40%).

Analiza kosztów-użyteczności – probabilistyczna AW

Prawdopodobieństwo efektywności kosztów tezepelumabu przy ustawowym progu opłacalności dla technologii medycznych (176 tys. zł/QALY) wynosi ██████% (PPP) i ██████% (PPP+P) w wariantcie z uwzględnieniem RSS oraz ██████% (PPP; PPP+P) w wariantcie bez uwzględnienia RSS.

W analizie CMA w zestawieniu z uśrednionym kosztem terapii biologicznych, progowa cena hurtowa brutto TEZSPIRE™ wynosi ██████

Wnioski końcowe

Koszt tezepelumabu w horyzoncie dwuletnim oszacowano na ██████ zł w wariantcie uwzględniającym proponowany RSS i jest o ██████ zł niższy w porównaniu do uśrednionego kosztu leczenia biologicznego z zastosowaniem leków obecnie refundowanych w programie B.44 (omalizumab, mepolizumab, benralizumab, dupilumab).

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Zastosowanie produktu leczniczego TEZSPIRE™ (tezepelumab) w terapii ciężkiej astmy stanowi bardziej skuteczną i bardziej kosztowną strategię w stosunku do obecnie stosowanego leczenia standardowego, na które składa się połączenie ICS+LABA oraz stosowane przewlekłe doustne glikokortykosteroidy.

Wartość wskaźnika ICUR wyniosła ■■■■ zł/QALY i znalazła się powyżej progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (175 926 zł/QALY).

Tezepelumab jest przeciwciałem blokującym aktywność nabłonkowej cytokiny TSLP, poprzez związanie się z nią i uniemożliwienie jej przyłączenia się do receptora. W przebiegu astmy, czynniki wyzwalające, zarówno alergiczne jak i niealergiczne, wywołują wytwarzanie TSLP. Z uwagi na fakt, że TSLP znajduje się na szczycie kaskady zapalnej w astmie zahamowanie jej działania poprzez podanie tezepelumabu powoduje zmniejszenie stężenia wielu biomarkerów i cytokin związanych ze stanem zapalnym dróg oddechowych, w tym tych biomarkerów charakterystycznych dla fenotypu alergicznego oraz eozynofilowego/Th2-zależnego astmy – eozynofilii i IgE. Umożliwia to efektywne działanie leku niezależnie od fenotypu astmy ciężkiej. Proponowane kryteria umożliwiają pacjentom dostępu do leczenia tezepelumabem w ramach programu lekowego, bez wskazywania parametrów wymagających identyfikacji fenotypu astmy oraz pozwolą na objęcie leczeniem biologicznym pacjentów obecnie pozbawionych dostępu do jakiegokolwiek z terapii biologicznych, u których w chwili obecnej nierzadko stosuje się obciążające dla organizmu GKS systemowe. Z drugiej strony, w przypadku pacjentów spełniających kryteria włączenia do obecnego programu lekowego, zwiększy spektrum

dostępnych leków biologicznych (APD TEZSPIRE™ 2023).

ANALIZA

EKONOMICZNA

AE

1 Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania tezepelumabu (produkt leczniczy TEZSPIRE™) w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym stosowanym w leczeniu podtrzymującym.

Analiza została wykonana na zlecenie AstraZeneca, w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją prezentacji leku:

- TEZSPIRE™ 210 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1,91 ml (kod EAN: 05000456076166)

w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82)”. Szczegółowe zapisy programu lekowego przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego (*APD TEZSPIRE™ 2023*).

2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*APD Tezspire 2023*), w pierwszym etapie analizy ekonomicznej sprecyzowano kontekst kliniczny badanej technologii, posługując się schematem PICO:

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

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

2.1 Populacja

Zgodnie z zakresem wskazań rejestracyjnych lek TEZSPIRE™ jest wskazany do stosowania w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z ciężką

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym stosowanym w leczeniu podtrzymującym (*ChPL Tezspire™*). Podobnie odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że lek ten powinien być stosowany u wszystkich chorych na astmę ciężką, niezależnie od fenotypu. Z uwagi na powyższe, populację docelową dla tezepelumabu w warunkach polskich stanowią będą chorzy na astmę ciężką niekontrolowaną. W jej obrębie można wyróżnić dwie subpopulacje pacjentów:

- aktualnie leczonych w programie lekowym, zgodnie z kryteriami kwalifikacji dla już uwzględnianych w nim leków;
- nieleczonych obecnie w programie lekowym z uwagi na niespełnienie kryteriów kwalifikacji, a więc grupę o silnie niezaspokojonej potrzebie klinicznej.

W ramach wnioskowanego programu lekowego zakładane jest finansowanie tezepelumabu dla pacjentów powyżej 12. roku życia z ciężką, oporną na leczenie astmą definiowaną przez:

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

Szczegółowe proponowane kryteria kwalifikacji do leczenia tezepelumabem w ramach wnioskowanego programu lekowego przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego (*APD Tezspire 2023*).

2.2 Oceniana interwencja

Ocenianą interwencją stanowi zastosowanie tezepelumabu (produkt leczniczy TEZSPIRE™) w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym stosowanym w leczeniu podtrzymującym.

Szczegółowo przebieg leczenia standardowego przedstawiono w kolejnym rozdziale zawierającym opis komparatora (Rozdział 2.3, str. 18).

Tezepelumab jest przeciwciałem monoklonalnym (IgG2λ) skierowanym przeciwko limfopoetynie zrębu grasicy (TSLP, z ang. *thymic stromal lymphopoietin*), uniemożliwiającym jej interakcję z heterodimerycznym receptorem dla TSLP. W przebiegu astmy, czynniki wyzwalające, zarówno alergiczne jak i niealergiczne, wywołują wytwarzanie TSLP. Zablokowanie TSLP przez tezepelumab powoduje zmniejszenie stężenia wielu biomarkerów i cytokin związanych ze stanem zapalnym dróg oddechowych (np. eozynofile we krwi, eozynofile w błonie podśluzowej dróg oddechowych, IgE, FeNO, IL-5 i IL-13). Jednak mechanizm działania tezepelumabu w astmie nie został ostatecznie ustalony (*ChPL Tezspire™*).

Zalecana dawka wynosi 210 mg tezepelumabu we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie. Produkt leczniczy TEZSPIRE™ jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. Decyzję o kontynuacji leczenia należy podejmować co najmniej raz w roku na podstawie stopnia kontroli astmy u pacjenta (*ChPL Tezspire™*).

Szczegółowy opis interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Tezspire 2023*).

2.3 Komparatory

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 08/01/2021*) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Podobnie wytyczne HTA (*AOTMiT 2016*) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

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

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że w populacji chorych na astmę ciężką, niekontrolowaną celowe jest przeprowadzenie oceny fenotypowej chorych oraz rozpoczęcie leczenia biologicznego, stanowiącego leczenie uzupełniające do leczenia standardowego (SoC). Wśród nich wymieniane są tezepelumab – możliwy do zastosowania w całej rozważanej populacji, omalizumab – dedykowany pacjentom z astmą alergiczną, benralizumab, mepolizumab i reslizumab – wskazane dla pacjentów z astmą eozynofilową oraz dupilumab – terapia właściwa dla pacjentów z astmą z zapaleniem typu 2.

Z uwagi na możliwości refundowanego leczenia astmy w Polsce dobór komparatorów uwzględnia dwie populacje chorych:

- obecnie niekwalifikujących się do leczenia biologicznego (stosujących leczenie standardowe);
- obecnie kwalifikujących się do leczenia biologicznego finansowanego ze środków publicznych.

W Polsce w ramach programu lekowego *B.44 – Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82)* możliwe jest leczenie benralizumabem, dupilumabem, mepolizumabem i omalizumabem. Leki te dodane do SoC stanowią właściwe komparatory dla leczenia tezepelumabem w obrębie części populacji wnioskowanej tj. pacjentów, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do leczenia biologicznego finansowanego ze środków publicznych. Z uwagi na odmienne kryteria kwalifikacji dla każdego z leków, konieczne jest przeprowadzenie porównań w obrębie dodatkowo wyróżnianych subpopulacji:

- w subpopulacjach chorych ≥ 18 lat z ciężką astmą eozynofilową z poziomem eozynofilii ≥ 350 komórek/ μl oraz ≥ 150 komórek/ μl dla pacjentów, u których konieczne było leczenie podtrzymujące wysokimi dawkami GKS wziewnych komparatorem jest **benralizumab i mepolizumab**
- w subpopulacji ≥ 12 lat z ciężką niekontrolowaną astmą z zapaleniem typu 2 i poziomem eozynofilii ≥ 150 komórek/ μl i całkowitym stężeniem IgE w surowicy 30 -1500 IU/ml oraz w subpopulacji pacjentów ≥ 18 lat z ciężką niekontrolowaną astmą z zapaleniem typu 2 i poziomem eozynofilii ≥ 350 komórek/ μl oraz ≥ 150 komórek/ μl dla pacjentów, u których konieczne było leczenie podtrzymujące wysokimi dawkami GKS wziewnych komparatorem jest **dupilumab**
- w subpopulacji ≥ 12 lat z ciężką, niekontrolowaną astmą alergiczną, z całkowitym stężeniem IgE w surowicy 30-1500 IU/ml) komparatorem jest **omalizumab**.

Oprócz porównania z pojedynczymi lekami biologicznymi, w analizie uwzględniono ponadto **uśredniony biologiczny komparator**, oszacowano jako średni ważony koszt leczenia lekami biologicznymi aktualnie dostępnymi w programie lekowym (omalizumab, mepolizumab, benralizumab, dupilumab), przyjmując jako wagi udziały poszczególnych leków w liczbie terapii zastępowanych przez TEZSPIRE™ w pierwszym okresie obowiązywania decyzji refundacyjnej, zgodnie z wariantem podstawowym analizy wpływu na budżet (*BIA Tezspire 2023*); zob. Tabela 1.

Tabela 1. Udziały poszczególnych leków biologicznych w wyznaczeniu wag dla kosztu uśrednionego biologicznego komparatora (na podst. *BIA TEZSPIRE™ 2023*).

Terapia biologiczna	Liczba pacjentów zastępowanych przez TEZSPIRE™ w 1+2 roku	Udział w liczbie zastępowanych terapii
Omalizumab	■	■
Mepolizumab	■	■
Benralizumab	■	■
Dupilumab	■	■

W populacji chorych obecnie niekwalifikujących się do leczenia w ramach programu lekowego właściwym komparatorem jest **najlepsza terapia standardowa (SoC)**, tj. indywidualne leczenie objawowe, ustalone przez specjalistę. Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej leczenie to najczęściej obejmuje duże dawki wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym stosowanym w leczeniu podtrzymującym (np. LABA).

2.4 Efekty zdrowotne

W ramach analizy kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności (porównanie vs SoC) oceniano standardowe dla analiz HTA punkty końcowe: liczbę lat życia skorygowanych o jakość (QALY, z ang. *Quality-Adjusted Life Years*) oraz liczbę zyskanych lat życia (LY, z ang. *Life Years*). Do wyznaczenia powyższych wartości skorzystano w modelu z wyników badań klinicznych z randomizacją *NAVIGATOR* i *SOURCE*, bezpośrednio porównujących tezepelumab + SoC z leczeniem wyłącznie SoC. Wśród głównych parametrów dotyczących efektywności, których wartość została wyznaczona w oparciu o wyniki badań klinicznych, należy wymienić:

- odsetek pacjentów z kontrolą astmy,
- roczną częstość występowania zaostrzeń choroby,
- średnią redukcję dawki stosowanych przewlekle doustnych kortykosteroidów,
- użyteczność stanów zdrowia.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Porównanie tezepelumabu z innymi lekami biologicznymi dostępnymi w programie lekowym B.44 (omalizumab, mepolizumab, benralizumab, dupilumab) nie obejmowało wyników zdrowotnych (analiza minimalizacja kosztów); uzasadnienie przyjętej techniki analitycznej przedstawiono w Rozdziale 4.1.

3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego TEZSPIRE™ i wnioskowane warunki objęcia refundacją

Na chwilę obecną produkt leczniczy TEZSPIRE™ nie jest finansowany systemowo ze środków publicznych w Polsce (MZ 20/04/2023). Propozycja Wnioskodawcy zakłada objęcie refundacją produktu leczniczego TEZSPIRE™ w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82)”, we wskazaniu podtrzymującego leczenia uzupełniającego u dorosłych pacjentów i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym stosowanym w leczeniu podtrzymującym. Pełne zapisy proponowanego programu lekowego przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (APD Tezspire 2023).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego TEZSPIRE™ obejmują również instrument dzielenia ryzyka (RSS, ang. *Risk Sharing Scheme*). [REDACTED]

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

Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego TEZSPIRE™ w terapii ciężkiej astmy oskrzelowej.

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe
Substancja czynna	tezepelumab
Dawka	210 mg
Postać farmaceutyczna	roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Zawartość opakowania jednostkowego	1 ampułko-strzykawka a 1,91 ml a 210 mg (110 mg/ml)
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach programu lekowego
Cena zbytu netto ¹⁾	[REDACTED]
Urzędowa cena zbytu ²⁾	[REDACTED]

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe
Cena hurtowa ³⁾	████████
Grupa limitowa	Nowa odrębna grupa limitowa

Uzasadnienie utworzenia nowej grupy limitowej:

Na podstawie art. 15 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*) należy stwierdzić, że produkt leczniczy TEZSPIRE™ nie kwalifikuje się do żadnej z istniejących grup limitowych w ramach wykazu leków refundowanych (MZ 20/04/2023), gdyż nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa ust. 2 (tj. zgodnie z art. 15 ust. 2 pkt. 1 Ustawy, do wspólnej grupy limitowej kwalifikują się leki posiadające tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania, przy zastosowaniu następujących kryteriów: 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane; 2) podobnej skuteczności). Ponadto po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości, opierającej się w szczególności na porównaniu wielkości kosztów uzyskania podobnego efektu zdrowotnego lub dodatkowego efektu zdrowotnego, dopuszcza się tworzenie 1) odrębnej grupy limitowej, w przypadku gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny; 2) wspólnej grupy limitowej, w przypadku gdy podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny uzyskiwany jest pomimo odmiennych mechanizmów działania leków (*Ustawa 2011*).

Podsumowując tezepelumab nie jest obecnie refundowany w żadnej grupie limitowej- nie została zidentyfikowana żadna grupa limitowa, w której obecnie byłyby leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania oraz nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny efekt zdrowotny do tezepelumabu pomimo odmiennych mechanizmów działania.

W związku z powyższym nie jest zasadne włączenie produktu TEZSPIRE™ do żadnej aktualnie z istniejących grup. Zgodnie z Art. 15 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*) zakłada się zatem, że w przypadku decyzji o objęciu refundacją zostanie utworzona nowa grupa limitowa, którą tworzyć będzie produkt leczniczy TEZSPIRE™ 210 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

Podstawa limitu	tak
PDD ⁴⁾	7,5 mg
Liczba PDD w opakowaniu jednostkowym	28
Cena hurtowa / PDD	████████
Wysokość limitu finansowania	████████
Poziom odpłatności	████████
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	██
Koszt dziennej terapii ⁵⁾	████████

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe
Instrument podziału ryzyka (RSS, ang. <i>risk sharing scheme</i>)	[REDACTED]

- 1) wnioskowana urzędowa cena zbytu pomniejszona o podatek VAT naliczony od ceny zbytu netto;
- 2) wnioskowana urzędowa cena zbytu;
- 3) urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową (5% od urzędowej ceny zbytu);
- 4) tezepelumab nie ma obecnie określonej wartości DDD (indeks ATC/DDD WHO: https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=R03DX11, data dostępu: 25.04.2023); PDD ustalono w oparciu o zalecane dawkowanie (210 mg co 28 dni)
- 5) według ceny zbytu netto i PDD.

Zgodnie z wymogami określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku (*MZ 08/01/2021*), ponieważ wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę wpływu na budżet płatnika przeprowadzono w następujących wariantach:

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

4 Metodyka analizy ekonomicznej

4.1 Strategia i technika analityczna

Analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie:

- analizy problemu decyzyjnego, w ramach której poddano analizie wytyczne oraz praktykę kliniczną leczenia oraz wybrano komparator (*APD Tezspire 2023*);
- analizy klinicznej, w której oceniono skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania tezepelumabu w porównaniu z komparatorami w oparciu o dowody naukowe najwyższej jakości (*AKL Tezspire 2023*).

Z uwagi na możliwości refundowanego leczenia astmy w Polsce dobór komparatorów uwzględnia dwie populacje chorych:

- obecnie niekwalifikujących się do leczenia biologicznego (stosujących leczenie standardowe);
- obecnie kwalifikujących się do leczenia biologicznego finansowanego ze środków publicznych

Tezepelumab vs leczenie standardowe (SoC)

Biorąc pod uwagę wpływ rozważanego problemu zdrowotnego na jakość i długość życia chorych (w szczególności w odniesieniu do klinicznie istotnych zaostrzeń astmy, związanych z wyższym ryzykiem

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

zgonu i pogorszeniem jakości życia) oraz istotne różnice w skuteczności leczenia między ocenianą interwencją a strategią leczenia standardowego w randomizowanych badaniach *NAVIGATOR* i *SOURCE*, za najbardziej odpowiednią technikę analityczną w ocenie ekonomicznej tezepelumabu w porównaniu z SoC uznano **analizę kosztów-użyteczności (CUA)**. Wynik analizy przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności ICUR, interpretowanego jako koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) wynikający z zastosowania ocenianej interwencji zamiast komparatora. Dodatkowo, w ramach analizy kosztów-efektywności (CEA), oszacowano koszt zyskanego roku życia (LYG, z ang. *Life Years Gained*) w wyniku dodania tezepelumabu do standardowej farmakoterapii (SoC).

Ocenę ekonomiczną produktu leczniczego TEZSPIRE™ w porównaniu z SoC wykonano w oparciu o globalny model farmakoekonomiczny skonstruowany w programie Microsoft Excel®, udostępniony przez Wnioskodawcę z przeznaczeniem do adaptacji do warunków polskich. Zachowując strukturę oraz podstawowe założenia modelu centralnego, w analizie uwzględniono polską praktykę kliniczną związaną z leczeniem ciężkiej astmy, w tym polskie dane dotyczące zużycia zasobów oraz koszty jednostkowe leków i świadczeń. Na potrzeby adaptacji wykonano także systematyczne wyszukiwanie danych dotyczących użyteczności stanów zdrowotnych zdefiniowanych w modelu. Analiza kosztów-użyteczności zawiera analizę podstawową oraz deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu. Szczegółowy opis przyjętych założeń, struktury modelu i jego parametrów znajduje się w kolejnych podrozdziałach.

Tezepelumab vs leki biologiczne z programu B.44

Aby ocenić efektywność uwzględnionych jako komparatory leków biologicznych (omalizumab, mepolizumab, benralizumab, dupilumab), w ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie pośrednie z wykorzystaniem metody metaanalizy sieciowej. Jako wspólny komparator przyjęto standardową terapię stosowaną w leczeniu astmy (szczegóły zob. *AKL Tezspire 2023*).

W wariancie podstawowym porównania pośredniego zestawiono wyniki analizowanych badań w populacjach jak najbardziej zbliżonych do zapisów programowych każdego z ocenianych leków: niekontrolowanej, ciężkiej astmy alergicznej w przypadku tezepelumabu, ciężkiej niekontrolowanej astmy eozynofilowej dla mepolizumabu, benralizumabu oraz dupilumabu, oraz ciężkiej niekontrolowanej astmy alergicznej w przypadku omalizumabu.

Ocenę skuteczności klinicznej zaplanowano w następujących punktach końcowych:

**TEZSPIRE™
(tezepelumab)**

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

- Roczna częstość zaostrzeń astmy (AAER, ang. *annualized asthma exacerbation rate*), w tym oddzielnie analizowano częstość zaostrzeń skutkujących hospitalizacją pacjenta;
- Czynność płuc wyrażona przez ocenę zmian wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1), mierzonej przed podaniem leków rozkurczających oskrzela;
- Kontrola objawów astmy wyrażona przez zmianę wyniku kwestionariusza ACQ;
- Ocena jakości życia pacjentów z astmą, wyrażona przez zmianę wyniku kwestionariuszy AQLQ oraz SGRQ;
- Ocena zmian dodatkowej terapii OCS w populacji pacjentów, u których stosowanie OCS było wymagane; rozpatrywano zmniejszenie dawek stosowanych OCS o przynajmniej 50% oraz możliwość całkowitego zakończenia stosowania OCS;
- Ocena bezpieczeństwa.

Według wyników przeprowadzonej metaanalizy sieciowej, zaobserwowano zbliżoną efektywność tezepelumabu w porównaniu z pozostałymi lekami biologicznymi uwzględnianymi w analizie w zakresie większości ocenianych punktów końcowych. W przypadku oceny zaostrzeń astmy w porównaniu z każdym z komparatorów (omalizumab, mepolizumab, benralizumab, dupilumab) obserwowano numeryczną redukcję częstości tych zdarzeń w przypadku tezepelumabu, ale w większości wariantów różnice nie przekroczyły ani istotności statystycznej ani klinicznej. W analizie rocznej częstości zaostrzeń odnotowano jej istotne zmniejszenie po zastosowaniu tezepelumabu w porównaniu z omalizumabem: stosunek częstości zaostrzeń w przypadku tych leków wynosił 0,63 (95% CrI: 0,39; 0,93) i był znamieny statystycznie, ponadto osiągnął próg minimalnej istotnej klinicznie różnicy (redukcja częstości zaostrzeń o przynajmniej 20%, czyli stosunek częstości $\leq 80\%$). Należy mieć jednak na uwadze pewne różnice w definicjach tego punktu końcowego w przypadku omalizumabu, gdzie w przeciwieństwie do pozostałych badań w definicji nie zastosowano kryterium hospitalizacji lub wizyty na SOR. Próg minimalnej, istotnej klinicznie różnicy osiągnięto również w porównaniu z benralizumabem, ale wynik nie był znamieny statystycznie: 0,70 (95% CrI: 0,42; 1,06). W analizie uwzględniającej jedynie wysokie dawki ICS również w porównaniu z każdym z komparatorów obserwowano liczbową redukcję częstości tych zdarzeń w przypadku tezepelumabu. Tezepelumab istotnie zmniejszał roczną częstość zaostrzeń w porównaniu z omalizumabem: stosunek częstości wyniósł 0,58 (95% CrI: 0,34; 0,92) i był znamieny statystycznie i klinicznie. Podobnie, w porównaniu z benralizumabem wynik był istotny statystycznie i klinicznie, ale znajdował się na granicy progu istotności: 0,634 (95% CrI: 0,360; 0,996). Próg minimalnej, istotnej klinicznie różnicy osiągnięto również w porównaniu z dupilumabem 200, ale wynik nie był znamieny

statystycznie. Także roczna częstość zaostrzeń astmy skutkujących koniecznością hospitalizacji była liczbowo niższa w przypadku tezepelumabu w porównaniu do omalizumabu oraz mepolizumabu, ale istotny statystycznie efekt obserwowano jedynie w porównaniu z omalizumabem: stosunek częstości zaostrzeń pomiędzy tymi grupami wynosił 0,34 (95% CrI: 0,13; 0,84).

Ogółem, obserwowano zbliżoną efektywność tezepelumabu w porównaniu z pozostałymi lekami biologicznymi uwzględnianymi w analizie w zakresie większości ocenianych punktów końcowych. W przypadku pozostałych porównań nie odnotowano wyników istotnych statystycznie, ponadto żaden z pozostałych wyników nie był istotny klinicznie. Pełny opis metodyki oraz uzyskanych wyników znajduje się w analizie klinicznej (*AKL Tezspire 2023*).

Na podstawie powyższego, ocenę ekonomiczną tezepelumabu względem **benralizumabu, dupilumabu, mepolizumabu i omalizumabu** przeprowadzono techniką minimalizacji kosztów (CMA, z ang. *cost-minimization analysis*), tj. porównując wyłącznie koszty leczenia w jednostkowym przedziale czasowym.

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono analizę progową, w ramach której obliczono cenę zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego TEZSPIRE™, przy której:

- w analizie kosztów-użyteczności vs SoC: koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy ustawowej wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce.
- w analizie minimalizacji kosztów vs inne leki biologiczne: różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero (*MZ 08/01/2021*).

Zgodnie z ustalonym dla Polski progiem kosztowej efektywności dla technologii, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Aktualnie obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 175 926 zł (*AOTMiT 28/10/2022*).

Przeprowadzone analizy CUA i CMA spełniają polskie wytyczne przeprowadzania analizy ekonomicznej:

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

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

W ramach badań RCT (*NAVIGATOR*, *SOURCE*) wykazano istotne różnice w skuteczności na korzyść tezepelumabu względem refundowanego komparatora (SoC; *AKL Tezspire 2023*). Nie zachodzą zatem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji. W konsekwencji, w analizie nie przeprowadzono kalkulacji i obliczeń, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (MZ 08/01/2021).

4.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (MZ 08/01/2021), dla porównania tezepelumabu z benralizumabem, dupilumabem, mepolizumabem oraz omalizumabem analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia. Ponieważ nie występują różnice w skuteczności i bezpieczeństwie terapii tezepelumabem i innymi lekami biologicznymi (benralizumab, dupilumab, mepolizumab oraz omalizumab) w analizie minimalizacji kosztów uwzględniono jedynie różniący koszt tych terapii tzn. koszty związane z leczeniem pacjentów w ramach programu lekowego. Nie uwzględniono innych kategorii kosztów (np. koszt leczenia zastrzeżeń, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych), ponieważ są to kategorie kosztów nieróżniące i ich uwzględnienie nie wpływa na wynik analizy ekonomicznej dla porównania tezepelumabu z benralizumabem, dupilumabem, mepolizumabem oraz omalizumabem. W konsekwencji uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem w programie lekowym. Koszty te są w całości finansowane przez płatnika publicznego, stąd przedstawione wyniki należy traktować jako wspólne dla obu perspektyw (NFZ oraz NFZ+pacjent).

Natomiast dla porównania terapii tezepelumabem z terapią standardową analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (PPP) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P). Ze względu na istotne klinicznie i statystycznie różnice w skuteczności i bezpieczeństwie terapii tezepelumabem oraz terapii standardowej na etapie identyfikacji kosztów stwierdzono, że występują różniące koszty świadczeniobiorców związane z leczeniem ciężkiej astmy ponoszone w porównywanych

ramionach leczenia. Uzasadnia to przedstawienie wyników analizy kosztów-użyteczności zarówno wyłącznie z perspektyw płatnika publicznego (NFZ) jak i z perspektywy wspólnej.

4.3 Horyzont czasowy

Ze względu na istotne różnice w skuteczności wnioskowanej technologii względem SoC, koszty i wyniki różniące występują w ciągu całego życia chorych, w związku z czym w analizie kosztów-użyteczności przyjęto – zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016) – dożywni horyzont czasowy (60 lat).

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

Koszty wnioskowanej technologii oraz większości komparatorów (omalizumab, mepolizumab, dupilumab) są stałe w każdym roku leczenia, natomiast koszty benralizumabu różnią się w pierwszym i kolejnych latach terapii. Z tego względu, w celu uwzględnienia tych różnic w koszcie terapii w pierwszym i kolejnych latach leczenia, w podstawowej analizie minimalizacji kosztów przyjęto dwuletni horyzont czasowy (tj. okres obejmujący pierwsze dwa lata terapii), natomiast w analizie wrażliwości uwzględniono dwa warianty z horyzontem jednorocznym (pierwszy rok leczenia oraz drugi/kolejne lata leczenia).

4.4 Długość cyklu modelu

W modelu kosztów-użyteczności przyjęto cykl o długości czterech tygodni. Długość cyklu ustalono w oparciu o schemat dawkowania tezepelumabu, którego zalecana dawka wynosi 210 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie.

4.5 Dyskontowanie

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

Ponieważ wyniki analizy minimalizacji kosztów przedstawiono dwuletnim horyzoncie czasowym (tj. horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok) oszacowania dla drugiego roku zostały

przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowanej w wysokości 5% dla kosztów. W analizie wrażliwości testowano wariant, w którym nie uwzględniono dyskontowania w modelu ekonomicznym.

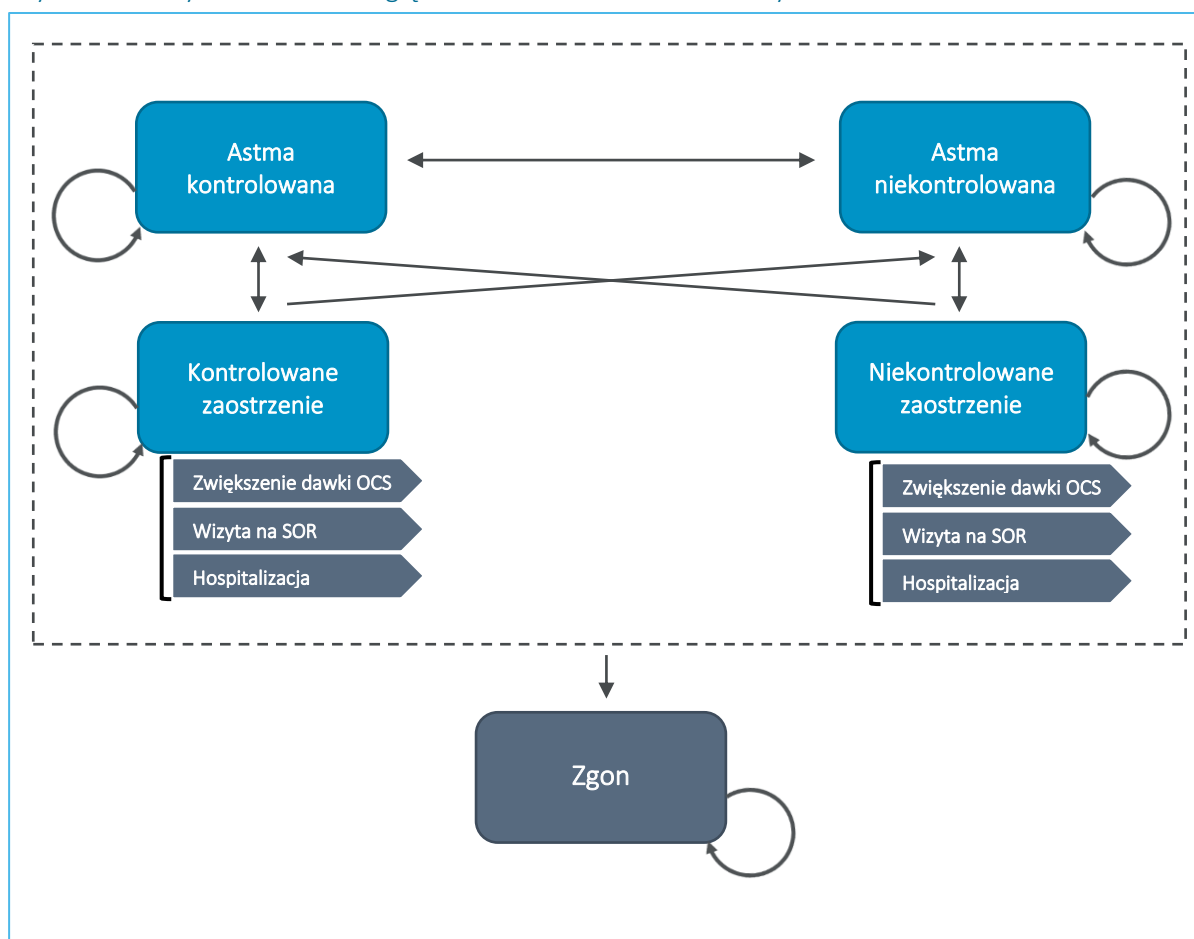
4.6 Schemat modelu kosztów-użyteczności (tezepelumab vs SoC)

Klinicznie astma jest oceniana zarówno na podstawie kontroli jej objawów jak i ryzyka wystąpienia zaostrzeń, który wymagają krótkotrwałego leczenia za pomocą OCS lub hospitalizacji. Pacjenci ze słabo kontrolowaną astmą mogą odczuwać większe obciążenie objawami klinicznymi i niższą jakość życia niż pacjenci z astmą kontrolowaną. Co więcej są bardziej narażeni na wystąpienie epizodów zaostrzeń, których leczenie jest kosztowne i może skutkować hospitalizacją oraz znacznym obniżeniem jakości życia.

W związku z tym, w podstawowym modelu ekonomicznym dla porównania tezepelumabu z terapią standardową przedstawiono wpływ zarówno kontroli astmy jak i występowania epizodów zaostrzeń (5 stanów zdrowotnych w modelu).

Pacjenci z ciężką niekontrolowaną astmą doświadczają zmieniających się z dnia na dzień objawów, przerywanych okresami bezobjawowymi oraz epizodami zaostrzeń choroby, z których te ostatnie charakteryzują się przejściowym i w dużej mierze odwracalnym pogorszeniem objawów i związanym z tym wykorzystaniem zasobów opieki zdrowotnej. Biorąc pod uwagę cykliczny charakter choroby, za najbardziej odpowiednią dla modelu uznano strukturę Markowa, w której przeżycie pacjenta rozdziela się pomiędzy predefiniowane stany zdrowotne, pomiędzy którymi określa się cykliczne prawdopodobieństwa przejścia, zgodnie z którym pacjent może się przemieszczać z jednego stanu do drugiego. Podstawowe stany modelu i kierunki przepływu kohorty pomiędzy nimi przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 1. Stany zdrowotne uwzględnione w modelu ekonomicznym.

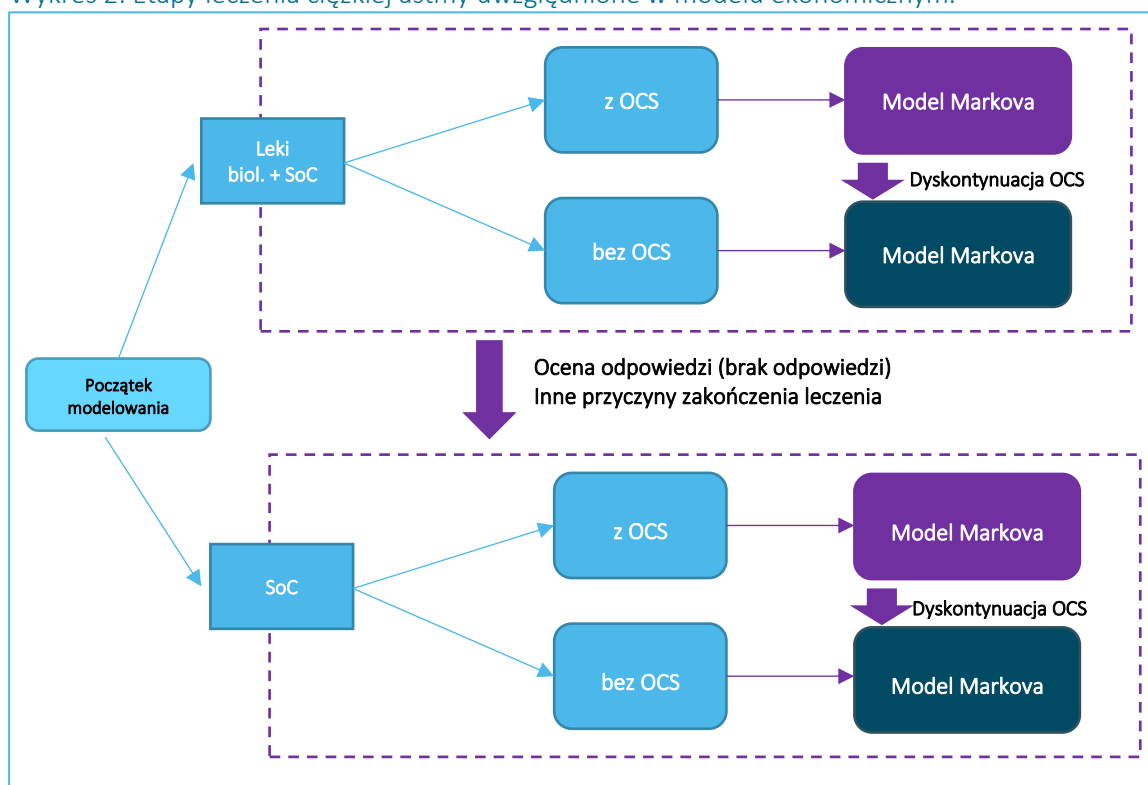


Definicje stanów zdrowotnych uwzględnianych w modelu:

- Kontrolowana astma: wynik kwestionariusza ACQ-6 < 1,5 bez epizodu zaostżeń;
- Niekontrolowana astma: wynik kwestionariusza ACQ-6 \geq 1,5 bez epizodu zaostżeń;
- Zaostżenia w modelu są definiowane jako pogorszenie się objawów astmy skutkujące jednym z następujących zdarzeń:
 1. Zwiększenie dawki OCS
 2. Wizyta na SOR
 3. Hospitalizacja
- Zaostżenia w modelu są definiowane jako kontrolowane lub niekontrolowane w zależności od stanu astmy przed wystąpieniem epizodu zaostżenia
- Zgon: stan terminalny, uwzględniono śmiertelność z powodu astmy jak i innych przyczyn (niezwiązanych z astmą)

Pacjenci wchodzą do modelu w stanie zdrowotnym „Niekontrolowana astma”. Na powyższym wykresie przejścia między stanami zaznaczono strzałkami. Pacjenci w modelu mogą otrzymywać terapię lekami biologicznymi (tezepelumab, dupilumab, benralizumab, mepolizumab, omalizumab) dodaną do leczenia standardowego (SoC) lub wyłącznie SoC, w obydwu rozważanych ramionach możliwe jest otrzymywanie systemowych kortykosteroidów (OCS) lub brak leczenia OCS. Zastosowanie leczenia OCS jest zdefiniowane przez charakterystykę wyjściową pacjentów (stosowanie OCS lub brak stosowania OCS). Struktura modelu jest stała dla wszystkich ramion leków biologicznych z lub bez stosowania OCS. W modelu istnieje możliwość przerywania terapii lekami biologicznymi w przypadku, gdy pacjenci nie uzyskali wystarczającej odpowiedzi na leczenie lub z innych przyczyn (przejście na leczenie wyłącznie SoC). Model umożliwia również zaprzestanie leczenia za pomocą OCS (przejście pacjentów ze stanu „zastosowanie terapii OCS” do „brak terapii OCS”) w wyniku redukcji dawki OCS lub dyskontynuacji leczenia.

Wykres 2. Etapy leczenia ciężkiej astmy uwzględnione w modelu ekonomicznym.



Ocena odpowiedzi

W modelu możliwa jest ocena odpowiedzi na leczenie lekami biologicznymi. Przyjęto, że u pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na terapię lekami biologicznymi, skuteczność leczenia jest wyższa.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Natomiast pacjenci z brakiem odpowiedzi na terapię lekami biologicznymi przerywają leczenie, co wiąże się z przypisaniem im wartości efektywności terapii z ramienia SoC. Pomimo, że pacjenci mogą przerwać terapię lekami biologicznymi w dowolnym momencie, w praktyce klinicznej odpowiedź pacjenta na leczenie jest zazwyczaj oceniana przez lekarza we wcześniej zdefiniowanym punkcie czasowym (np. 52. tyg. w przypadku zaostrzeń). Zgodnie z wytycznymi NICE dla mepolizumabu i reslizumabu w modelu przyjęto, że ocena odpowiedzi na leczenie biologiczne nastąpi w 52. tygodniu terapii. Odpowiedź na leczenie została zdefiniowana jako jakiegokolwiek zmniejszenie częstości zaostrzeń lub dawki OCS w stosunku do wartości wyjściowej.

5 Parametry modelu (dane wejściowe do modelu CUA)

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

- Parametry związane z efektywnością kliniczną ocenianych interwencji:
 - Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie,
 - Częstość występowania epizodów zaostrzeń choroby,
 - Tempo dyskontynuacji leczenia przez pacjentów,
 - Śmiertelność,
- Użyteczności stanów zdrowia:
 - Użyteczność w okresie wolnym od zaostrzeń objawów choroby,
 - Obniżenie użyteczności wynikające z epizodów zaostrzeń,
 - Obniżenie użyteczności wynikające ze stosowania OCS (związane z powikłaniami astmy),
- Koszty i zużyte zasoby:
 - Koszty leków biologicznych,
 - Koszty monitorowania i diagnostyki w programie lekowym,
 - Koszty podania leków,
 - Koszty doustnych kortykosteroidów,
 - Koszty leczenia standardowego,
 - Koszty związane z epizodami zaostrzeń,
 - Koszty zdarzeń niepożądanych związanych z przewlekłym stosowaniem OCS,

- Koszty stanów zdrowia.

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

5.1 Charakterystyka kohorty pacjentów

Wyjściową charakterystykę kliniczno-demograficzną kohorty modelu wyznaczono na podstawie danych z poziomu pacjenta z badań *SOURCE* oraz *NAVIGATOR* (podgrupa z ≥ 3 zaostrzeniami w ciągu ostatnich 12 mies.). Charakterystyki wykorzystywane w analizie przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 3. Charakterystyki wejściowe kohorty pacjentów (*NAVIGATOR*, *SOURCE*).

Charakterystyka	Średnia	SE	Źródło
Średni wiek pacjenta [lat]	49,53	0,71	<i>NAVIGATOR + SOURCE</i> (podgrupa z ≥ 3 zaostrzeniami w ciągu ostatnich 12 mies.)
Odsetek mężczyzn	0,367	0,023	
Udział pacjentów przyjmujących przewlekłe OCS	0,130	0,016	<i>NAVIGATOR</i> (podgrupa z ≥ 3 zaostrzeniami w ciągu ostatnich 12 mies.)
Początkowa dawka OCS (mg/dzień)	10,66	0,82	<i>SOURCE</i> (podgrupa z ≥ 3 zaostrzeniami w ciągu ostatnich 12 mies.)

Wiek wyjściowy oraz udział mężczyzn wykorzystano m.in. do wyznaczenia śmiertelności. Udział pacjentów przyjmujących przewlekłe OCS użyto do określenia udziału pacjentów w stanie „zastosowanie terapii OCS”, natomiast średnią dzienną dawkę OCS wykorzystano do oszacowania kosztu terapii OCS.

5.2 Parametry kliniczne

Korzyści związane z terapią lekami biologicznymi zostały uwzględnione w modelu CUA poprzez redukcję kosztów oraz zysk QALY. Poniżej podsumowano główne korzyści związane z leczeniem tezepelumabem w porównaniu z terapią SoC:

- Zmniejszenie częstości epizodów zaostrzeń astmy:
 - Koszty zostają zmniejszone poprzez uniknięcia dodatkowych wydatków na opiekę zdrowotną z powodu zaostrzenia choroby;
 - Zysk QALY dzięki zmniejszeniu dekrementu użyteczności związanemu z wystąpieniem zaostrzenia choroby;
- Zmniejszenie udziału epizodów zaostrzeń choroby prowadzących do hospitalizacji:

- Koszty zostają zmniejszone poprzez uniknięcia dodatkowych wydatków na opiekę zdrowotną z powodu hospitalizacji związanych z zaostrzeniem choroby;
- Zysk QALY dzięki zmniejszeniu dekrementu użyteczności związanemu z hospitalizacją;
- Zmniejszenie długości hospitalizacji:
 - Koszty zostają zmniejszone poprzez redukcję wykorzystania zasobów związanych z hospitalizacją z powodu zaostrzenia choroby;
 - Zysk QALY dzięki zmniejszeniu dekrementu użyteczności związanemu z hospitalizacją;
- Zmniejszenie wyniku punktacji ACQ-6:
 - Koszty zostają zmniejszone poprzez redukcję wykorzystania zasobów związanych z dłuższym pozostawianiem pacjentów w stanie kontrolowanej astmy;
 - Zysk QALY związany z wyższą jakością życia w stanie kontrolowanej astmy;
- Redukcja dawki OCS:
 - Zmniejszenie kosztów i wzrost QALY poprzez redukcję dawki przyjmowanych przewlekle OCS i uniknięcie zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem OCS.

Podstawowym źródłem danych o skuteczności klinicznej były badania kliniczne *SOURCE* i *NAVIGATOR*, opisane w poniższych publikacjach głównych:

- *SOURCE* [NCT03406078]: *Wechsler 2020, Wechsler 2022,*
- *NAVIGATOR* [NCT0334727]: *Menzies-Gow 2020, Menzies-Gow 2021, Corren 2022, Corren 2022a.*

Jak wspomniano w Rozdziale 2.1, podstawowym źródłem danych o skuteczności klinicznej były badania kliniczne *SOURCE* i *NAVIGATOR*. Ze względu na fakt, że kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego są bardziej restrykcyjne niż kryteria włączenia do badań RCT w zakresie dawki wziewnych kortykosteroidów oraz liczby zaostrzeń, w szczególności:

[REDACTED]

w analizie podstawowej wykorzystano wyniki w podgrupie pacjentów z badań RCT co najmniej trzema zaostrzeniami w poprzednich 12 miesiącach. Biorąc pod uwagę dodatkowe - względem wymagań w badaniach RCT - kryteria kwalifikacji w programie (np. hospitalizacja w ciągu ostatnich 12 miesięcy z powodu zaostrzenia astmy) uznano, że wyniki w kohorcie pacjentów z ≥ 3 zaostrzeniami będą bardziej reprezentatywne dla populacji objętej programem lekowym w rzeczywistej praktyce. Niemniej jednak, w ramach analizy wrażliwości uwzględniono wyniki w populacji ITT z badań *SOURCE* i *NAVIGATOR*.

5.2.1 Prawdopodobieństwa przejścia między stanami

Pacjenci poruszają się między stanami zdrowia nieprowadzącymi do zgonu tj. „Kontrolowana astma”, „Niekontrolowana astma”, „Kontrolowane zaostrzenie” oraz „Niekontrolowane zaostrzenie”. W modelu prawdopodobieństwo przejścia między stanami zdrowia jest korygowane o śmiertelność, tak by był możliwy zgon pacjenta z powodu astmy lub wystąpienia zaostrzenia choroby.

W modelu uwzględniono cztery zestawy macierzy przejścia dla terapii tezepelumabem:

- Przed oceną odpowiedzi w populacji przyjmującej przewlekle OCS
- Przed oceną odpowiedzi w populacji nie przyjmującej przewlekle OCS
- Po ocenie odpowiedzi w populacji przyjmującej przewlekle OCS
- Po ocenie odpowiedzi w populacji nie przyjmującej przewlekle OCS.

Cztery zestawy macierzy przejścia odzwierciedlają zmieniającą się skuteczność przed i po ocenie odpowiedzi pacjentów oraz dostosowują ją u pacjentów przyjmujących OCS. Uwzględnienie tych macierzy przejścia pozwala modelowi w pełni uchwycić korzyści płynące ze stosowania tezepelumabu związane z redukcją zużycia OCS w porównaniu z terapią SoC. W przypadku terapii SoC nie ocenia się odpowiedzi na leczenie, dlatego macierze przejścia pacjentów są stratyfikowane jedynie pod względem tego czy przyjmują oni OCS. Biorąc pod uwagę, że pacjenci przestaną przyjmować SoC lub pozostaną na lekach biologicznych, następuje dalsza kategoryzacja oparta na stosowaniu OCS („z OCS” lub „bez OCS”).

Prawdopodobieństwa przejścia zaczerpnięto z badań klinicznych *NAVIGATOR* oraz *SOURCE* (podgrupa z ≥ 3 zaostrzeniami w ciągu ostatnich 12 mies.), przy użyciu 4-tygodniowego zliczania danych zakładając

przeniesie stanu z ostatniej obserwacji tj. zakładano, że pacjenci pozostają w określonym stanie zdrowia aż do momentu obserwacji potwierdzającej zmianę stanu. Dane z całego okresu obserwacji zostały zsumowane tak by wygenerować macierz przejścia, która została przekonwertowana na prawdopodobieństwa przejścia, przy uwzględnieniu proporcji zliczeń w każdym rzędzie macierzy. W celu określenia prawdopodobieństwa przejścia ze stanu „Astma kontrolowana” do stanu „Astma niekontrolowana” zastosowano punktację ACQ-6. Wartość SE wyliczono zakładając rozkład normalny oraz korzystając z poniższego wzoru:

$$SE_{przejścia} = \sqrt{\frac{p(1-p)}{N}}$$

Gdzie p oznacza prawdopodobieństwo przejścia, N jest łączną liczbą obserwacji w rzędzie. Ponieważ nie ma dostępnych danych klinicznych dla pacjentów poza punktem oceny w 52. tygodniu, założono, że skuteczność terapii w kolejnych latach będzie taka jak w podgrupie pacjentów z odpowiedzią na leczenie w okresie pierwszych 52-tygodni. W poniższych tabeli zaprezentowano macierze przejścia dla populacji ITT z astmą ciężką.

Tabela 4. Prawdopodobieństwa przejścia między stanami.

Przejście	z OCS			bez OCS		
	Średnia	SE	Źródło	Średnia	SE	Źródło
Wartość przed oceną odpowiedzi						
Astma kontrolowana → Astma niekontrolowana	████	████		████	████	
Astma kontrolowana → Kontrolowane zaostrzenie	████	████		████	████	
Astma niekontrolowana → Kontrolowana astma	████	████		████	████	
Astma niekontrolowana → Niekontrolowane zaostrzenie	████	████	NAVIGATOR	████	████	NAVIGATOR
Kontrolowane zaostrzenie → Kontrolowana astma	████	████	SOURCE	████	████	
Kontrolowane zaostrzenie → Niekontrolowana astma	████	████		████	████	
Niekontrolowane zaostrzenie → Kontrolowana astma	████	████		████	████	
Niekontrolowane zaostrzenie → Niekontrolowana astma	████	████		████	████	
Wartość po ocenie odpowiedzi						
Astma kontrolowana → Astma niekontrolowana	████	████		████	████	
Astma kontrolowana → Kontrolowane zaostrzenie	████	████	NAVIGATOR	████	████	NAVIGATOR
Astma niekontrolowana → Kontrolowana astma	████	████	SOURCE	████	████	

	Przejście	z OCS			bez OCS		
		Średnia	SE	Źródło	Średnia	SE	Źródło
	Astma niekontrolowana → Niekontrolowane zaostrzenie	■	■		■	■	
	Kontrolowane zaostrzenie → Kontrolowana astma	■	■		■	■	
	Kontrolowane zaostrzenie → Niekontrolowana astma	■	■		■	■	
	Niekontrolowane zaostrzenie → Kontrolowana astma	■	■		■	■	
	Niekontrolowane zaostrzenie → Niekontrolowana astma	■	■		■	■	
SoC	łącznie						
	Astma kontrolowana → Astma niekontrolowana	■	■		■	■	
	Astma kontrolowana → Kontrolowane zaostrzenie	■	■		■	■	
	Astma niekontrolowana → Kontrolowana astma	■	■		■	■	
	Astma niekontrolowana → Niekontrolowane zaostrzenie	■	■	NAVIGATOR +	■	■	NAVIGATOR
	Kontrolowane zaostrzenie → Kontrolowana astma	■	■	SOURCE	■	■	
	Kontrolowane zaostrzenie → Niekontrolowana astma	■	■		■	■	
	Niekontrolowane zaostrzenie → Kontrolowana astma	■	■		■	■	
Niekontrolowane zaostrzenie → Niekontrolowana astma	■	■		■	■		

5.2.2 Rozkład występowania poszczególnych typów zaostrzeń choroby

W modelu wyróżniono trzy typy zaostrzeń, ze względu na rodzaj opieki zdrowotnej, którą otrzymał pacjent w trakcie epizodu zaostrzenia: zaostrzenia wymagające zwiększenia dawki OCS, zaostrzenia wymagające wizyty na SOR oraz zaostrzenia wymagające hospitalizacji pacjenta. Odsetek poszczególnych typów zaostrzeń obliczono jako stosunek liczby zaostrzeń danego typu do całkowitej liczby zaobserwowanych zaostrzeń. Rozkłady typów zaostrzeń w modelu są dodatkowo podzielone według stanu zdrowotnego poprzedzającego wystąpienie zaostrzenia (tj. kontrolowane oraz niekontrolowane) oraz tego czy pacjent przyjmuje OCS. Podobnie jak w przypadku prawdopodobieństw przejścia (zob. Rozdział 5.2.1), do oszacowania proporcji zostały wykorzystane dane z badań *NAVIGATOR* i *SOURCE* (podgrupa z ≥ 3 zaostrzeniami w ciągu ostatnich 12 mies.). W tym celu zsumowano całkowitą liczbę zaostrzeń zaobserwowaną w badaniach w okresie obserwacji, a następnie oszacowano udział poszczególnych typów zaostrzeń (zaostrzenia wymagające zwiększenia dawki OCS, zaostrzenia wymagające wizyty na SOR oraz zaostrzenia wymagające hospitalizacji pacjenta). Wartość SE oszacowano analogicznie jak w przypadku prawdopodobieństw przejścia. Powyższe dane podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 5. Dane dotyczące rozkładu występowania poszczególnych typów zaostrzeń choroby.

Interwencja	z OCS			bez OCS		
	Średnia	SE	Źródło	Średnia	SE	Źródło
Kontrolowana						
Tezepelumab						
Zwiększenie dawki OCS	■	■	NAVIGATOR + SOURCE	■	■	NAVIGATOR
Wizyta na SOR	■	■		■	■	
Hospitalizacja	■	■		■	■	
SoC						
Zwiększenie dawki OCS	■	■	NAVIGATOR + SOURCE	■	■	NAVIGATOR
Wizyta na SOR	■	■		■	■	
Hospitalizacja	■	■		■	■	
Niekontrolowana						
Tezepelumab						
Zwiększenie dawki OCS	■	■	NAVIGATOR + SOURCE	■	■	NAVIGATOR
Wizyta na SOR	■	■		■	■	
Hospitalizacja	■	■		■	■	
SoC						
Zwiększenie dawki OCS	■	■	NAVIGATOR + SOURCE	■	■	NAVIGATOR
Wizyta na SOR	■	■		■	■	
Hospitalizacja	■	■		■	■	

5.2.3 Czas trwania epizodu zaostrzenia

W analizie podstawowej, koszty oraz utratę użyteczności związane z epizodem zaostrzenia naliczono przez okres pełnego cyklu (4 tyg.) w którym wystąpiło zaostrzenie.

W wariancie analizy wrażliwości przetestowano natomiast opcję z uwzględnieniem różnic w czasie trwania zaostrzenia między porównywanymi interwencjami, zaczerpniętego z badań klinicznych *NAVIGATOR* i *SOURCE* (dane dostępne wyłącznie dla populacji ITT). W badaniach czas trwania epizodu zaostrzenia prowadzącego do zwiększenia dawki OCS lub hospitalizacji został wyrażony w dniach – na potrzeby modelu przeliczono go na tygodnie. Na podstawie danych o czasie trwania wszystkich odnotowanych epizodów zaostrzeń oszacowano średni czas trwania epizodu zaostrzeń. W badaniach klinicznych nie przedstawiono danych dotyczących czasu trwania pobytu na szpitalnym oddziale ratunkowym (SOR), w związku z czym założono, że będzie odpowiadał czasowi stosowania zwiększonych dawek OCS. Założono, że wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej u chorego z zaostrzeniem wymagającym zwiększenia dawki OCS i zaostrzeniem wymagającym wizyty ambulatoryjnej są takie same tj. czas trwania epizodu zaostrzenia wymagającego wizyty ambulatoryjnej jest równy czasowi trwania epizodu zaostrzenia

wymagającego zwiększenia dawki OCS. Aby zachować integralność strukturalną modelu, czas trwania kosztów zaostżeń i dekrementu użyteczności zastosowanych nie mógł przekraczać długości cyklu (tj. ≤ 4 tygodnie).

Tabela 6. Dane dotyczące czasu trwania epizodów zaostżeń astmy (wariant AW).

Interwencja	Czas trwania epizodu zaostżeń						Źródło
	Zwiększenie dawki OCS		Wizyta na SOR		Hospitalizacja		
	Średnia	SE	Średnia	SE	Średnia	SE	
Kontrolowana							
Składowa kosztów							
Tezepelumab	■	■	■	■	■	■	NAVIGATOR + SOURCE
SoC	■	■	■	■	■	■	
Użyteczności							
Tezepelumab	■	■	■	■	■	■	NAVIGATOR + SOURCE
SoC	■	■	■	■	■	■	
Niekontrolowana							
Składowa kosztów							
Tezepelumab	■	■	■	■	■	■	NAVIGATOR + SOURCE
SoC	■	■	■	■	■	■	
Użyteczności							
Tezepelumab	■	■	■	■	■	■	NAVIGATOR + SOURCE
SoC	■	■	■	■	■	■	

5.2.4 Redukcja dawki OCS

W porównaniu do leczenia standardowego, u pacjentów otrzymujących tezepelumab odnotowano możliwość redukcji dawki doustnych kortykosteroidów. W modelu uwzględniono korzyści płynące ze zmniejszenia dawki OCS w czasie terapii tezepelumabem poprzez redukcję częstości zaostżeń choroby, uniknięcie działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem OCS oraz redukcję kosztów leczenia. W celu uwzględnienia wpływu redukcji dawki OCS w czasie terapii tezepelumabem, w modelu ekonomicznym określono wyjściowy udział chorych przyjmujących OCS, a następnie uwzględniono u ilu spośród nich odnotowano redukcję dawki OCS w określonym punkcie czasowym. W modelu przyjęto, że ocena zużycia OCS nastąpi w 52. tyg. terapii. Redukcję dawki OCS podzielono na następujące kategorie:

- Brak redukcji
- Redukcja $>0\%$ to $<50\%$
- Redukcja 50% to $<75\%$

- Redukcja 75% to <90%
- Redukcja 90% to <100% (założono dyskontynuację terapii OCS)

W modelu założono, że pacjenci, u których nastąpi redukcja dawki OCS o 90-100% przerywają leczenie OCS, wiąże się to z przypisaniem im efektywności klinicznej z ramienia pacjentów nie przyjmujących leczenia przewlekłego OCS, co w konsekwencji oznacza redukcję częstości zaostrzeń. W kohorcie pacjentów, u których nie przerwano terapii OCS, ale odnotowano u nich redukcję dawki OCS, wielkość redukcji dawki jest określana przez użytkownika. Parametr redukcji dawki OCS w modelu podzielony jest na kilka kategorii ze względu na procentowy stopień redukcji dawki OCS, podczas, gdy dawka OCS jest parametrem ciągłym. W związku z czym istnieje niepewność związana z przypisaniem rzeczywistej procentowej redukcji dawki OCS do odpowiedniej kategorii określającej redukcję OCS uwzględnionej w modelu ekonomicznym. Z tego względu w modelu wielkość redukcji OCS określono za pomocą systemu skalowania, który przyjmuje za dolną lub górną granicę medianę. W poniższej tabeli przedstawiono wielkość redukcji dawki OCS w podziale ze względu na stopień redukcji: niski, umiarkowany, wysoki. W analizie podstawowej przyjęto konserwatywnie umiarkowane wartości redukcji dawki OCS, w ramach analizy wrażliwości testowano wartości skrajne.

Tabela 7. Częstotliwość redukcji dawki OCS.

Kategoria redukcji dawki	Stopień redukcji dawki OCS		
	Niski	Umiarkowany (analiza podstawowa)	Wysoki
Brak redukcji	■	■	■
Redukcja >0% to <50%	■	■	■
Redukcja 50% to <75%	■	■	■
Redukcja 75% to <90%	■	■	■
Redukcja 90% to <100%	■	■	■

Odsetki pacjentów, u których zaobserwowano redukcję dawki OCS pochodzą z badania *SOURCE* (podgrupa z ≥ 3 zaostrzeniami w ciągu ostatnich 12 mies.). W badaniu klinicznym przedstawiono dane dotyczące liczby pacjentów, u których odnotowano redukcję dawki OCS w 52. tyg. w porównaniu z dawką wyjściową. Korzystając z tych danych na potrzeby modelu ekonomicznego oszacowano średni odsetek pacjentów, u których odnotowano redukcję dawki OCS w ramach badania klinicznego *SOURCE*. Wartość SE oszacowano analogicznie jak w przypadku prawdopodobieństw przejścia.

Tabela 8. Prawdopodobieństwo wystąpienia redukcji dawki OCS.

Kategoria redukcji dawki	Prawdopodobieństwo redukcji dawki OCS		Źródło
	Średnia	SE	
Tezepelumab			
Brak redukcji	■	■	<i>SOURCE</i>
Redukcja >0% to <50%	■	■	
Redukcja 50% to <75%	■	■	
Redukcja 75% to <90%	■	■	
Redukcja 90% to <100% ¹	■	■	
SoC			
Brak redukcji	■	■	<i>SOURCE</i>
Redukcja >0% to <50%	■	■	
Redukcja 50% to <75%	■	■	
Redukcja 75% to <90%	■	■	
Redukcja 90% to <100% ¹	■	■	

¹ odstawienie OCS

5.2.5 Czas trwania leczenia

W modelu została uwzględniona możliwość przerywania leczenia z dwóch powodów: z przyczyn naturalnych oraz w wyniku braku odpowiedzi na leczenie biologiczne. Pacjenci, którzy zaprzestali leczenia biologicznego z przyczyn naturalnych przechodzą do podgrupy „Wyłącznie SoC” i naliczane są u nich koszty, użyteczności oraz efekty kliniczne, jak w ramieniu komparatora (placebo + SoC). Ocena skuteczności leczenia biologicznego w modelu odbywa się w pojedynczym punkcie czasowym, w którym lekarz określa czy pacjent powinien kontynuować terapię na podstawie parametrów skuteczności leczenia w tygodniu poprzedzającym ocenę odpowiedzi. W przypadku leczenia SoC nie jest możliwe zakończenie leczenia, z tego powodu parametry modelu związane z przerywaniem leczenia nie mają zastosowania w ramieniu SoC.

Odsetek pacjentów z odpowiedzią został zaczerpnięty z badań klinicznych *SOURCE* oraz *NAVIGATOR*. W badaniu *SOURCE* odpowiedź na leczenie oznaczała redukcję dawki OCS, a w badaniu *NAVIGATOR* zmniejszenie częstości występowania zaostrzeń. Ze względu na brak danych z badań klinicznych dotyczących efektywności leczenia biologicznego po pierwszym roku terapii w modelu założono konserwatywnie, że w kolejnych latach częstość zaostrzeń i status kontrolowania choroby będą zgodne ze stanem, w pierwszym roku leczenia. W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące prawdopodobieństwa dyskontynuacji leczenia tezepelumabem.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Tabela 9. Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia biologicznego.

Interwencja	Z OCS			Bez OCS		
	Średnia	Log(SE)	Źródło	Średnia	Log(SE)	Źródło
Przerwanie leczenia z przyczyn naturalnych (częstość na 4-tyg.)						
Tezepelumab	■	■	NAVIGATOR + SOURCE *	■	■	NAVIGATOR *
Prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu braku odpowiedzi (ocena w 52. tyg.)						
Tezepelumab	■	■	NAVIGATOR + SOURCE **	■	■	NAVIGATOR **

^ SE

* dane dostępne wyłącznie dla populacji ITT

** dane dla podgrupy z ≥ 3 zaostrzeniami w ciągu ostatnich 12 mies.

5.2.6 Konsekwencje przewlekłego stosowania OCS

Zdarzenie niepożądane związane z przewlekłym przyjmowaniem OCS modelowano biorąc pod uwagę ich wpływ na koszty leczenia oraz jakość życia pacjentów. W tym celu w modelu ekonomicznym uwzględniono częstość występowania zdarzeń niepożądanych związaną z dawką przyjmowanych OCS.

W modelu uwzględniono następujące choroby współistniejące związane z przewlekłym przyjmowaniem OCS przez pacjentów:

- Cukrzyca typu 2;
- Osteoporoza;
- Jaskra;
- Zaćma;
- Zawał mięśnia sercowego;
- Niewydolność serca;
- Udar naczyniowy mózgu;
- Zaburzenie czynności nerek;
- Wrzód trawienny;
- Zapalenie płuc.

W celu uwzględnienia rosnącego ryzyka występowania chorób współistniejących wraz ze wzrostem zużycia OCS, w modelu uwzględniono następującą kategoryzację wielkości dawki OCS:

- od >0 do $<0,5$ mg/dzień;
- od $0,5$ do $<2,5$ mg/dzień;

- od 2,5 do <5,0mg/dzień;
- od 5,0 do <7,5mg/dzień;
- od 7,5 do <15,0mg/dzień;
- $\geq 15,0$ mg/dzień.

Dane dotyczące prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z przewlekłym przyjmowaniem OCS zostały zaczerpnięte z badania kohortowego wykonanego na zlecenie AstraZeneca przy użyciu baz danych *Optimum Patient Care Research Database (OPCRD)* oraz *Clinical Practice Research Datalink (CPRD)* oraz badania przeprowadzonego przez instytut OPRI (*Observational & Pragmatic Institute*). Celem przeprowadzonych analiz była ocena powiązania wysokości dobowej dawki OCS z częstością oraz stopniem ciężkości chorób współistniejących. Do modelowania powtarzających się zdarzeń niepożądanych związanych z przewlekłym stosowaniem OCS wykorzystano zaraportowane roczne współczynniki częstości występowania tych zdarzeń (na potrzeby modelu przekształcone na roczne współczynniki prawdopodobieństwa). Następnie roczne prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z przewlekłym przyjmowaniem OCS przeliczono na okresy odpowiadające długości cyklu w modelu tj. 4 tygodnie. Część z chorób współwystępujących ma przewlekły charakter z tego względu uwzględnienie wskaźników zapadalności (a nie chorobowości) wiąże się z pewnymi ograniczeniami. Z drugiej strony założenie to ma niewielki wpływ na otrzymane wyniki, wobec czego takie uproszczenie można przyjąć za akceptowalne. Kolejnym ograniczaniem wykorzystanych danych jest fakt, że pochodzą z populacji chorych z Wielkiej Brytanii, jednak nie zidentyfikowano danych w literaturach dotyczących polskiej populacji chorych.

Na podstawie dostępnych danych z baz danych przyjęto założenie o równym czasie ekspozycji na OCS niezależnym od wielkości dawki dla każdego zdarzenia niepożądanego.

Dane wejściowe dotyczące częstości występowania i prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z przewlekłym przyjmowaniem OCS przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z przewlekłym przyjmowaniem OCS (badanie OPRI).

Dawka OCS	Prawdopodobieństwo	
	Średnia	SE ¹
Cukrzyca typu 2		
Od >0 do <0,5 mg/dzień	■	■
Od 0,5 to <2,5 mg/dzień	■	■

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Dawka OCS	Prawdopodobieństwo	
	Średnia	SE ¹
Od 2,5 do <5,0 mg/dzień	████	████
Od 5,0 do <7,5 mg/dzień	████	████
Od 7,5 do <15,0 mg/dzień	████	████
≥15,0 mg/dzień	████	████
Osteoporoza		
Od >0 do <0,5 mg/dzień	████	████
Od 0,5 to <2,5 mg/dzień	████	████
Od 2,5 do <5,0 mg/dzień	████	████
Od 5,0 do <7,5 mg/dzień	████	████
Od 7,5 do <15,0 mg/dzień	████	████
≥15,0 mg/dzień	████	████
Jaskra		
Od >0 do <0,5 mg/dzień	████	████
Od 0,5 to <2,5 mg/dzień	████	████
Od 2,5 do <5,0 mg/dzień	████	████
Od 5,0 do <7,5 mg/dzień	████	████
Od 7,5 do <15,0 mg/dzień	████	████
≥15,0 mg/dzień	████	████
Zaćma		
Od >0 do <0,5 mg/dzień	████	████
Od 0,5 to <2,5 mg/dzień	████	████
Od 2,5 do <5,0 mg/dzień	████	████
Od 5,0 do <7,5 mg/dzień	████	████
Od 7,5 do <15,0 mg/dzień	████	████
≥15,0 mg/dzień	████	████
Zawał mięśnia sercowego		
Od >0 do <0,5 mg/dzień	████	████
Od 0,5 to <2,5 mg/dzień	████	████
Od 2,5 do <5,0 mg/dzień	████	████
Od 5,0 do <7,5 mg/dzień	████	████
Od 7,5 do <15,0 mg/dzień	████	████
≥15,0 mg/dzień	████	████
Niewydolność serca		
Od >0 do <0,5 mg/dzień	████	████

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Dawka OCS	Prawdopodobieństwo	
	Średnia	SE ¹
Od 0,5 to <2,5 mg/dzień	■	■
Od 2,5 do <5,0 mg/dzień	■	■
Od 5,0 do <7,5 mg/dzień	■	■
Od 7,5 do <15,0 mg/dzień	■	■
≥15,0 mg/dzień	■	■
Udar naczyniowy mózgu		
Od >0 do <0,5 mg/dzień	■	■
Od 0,5 to <2,5 mg/dzień	■	■
Od 2,5 do <5,0 mg/dzień	■	■
Od 5,0 do <7,5 mg/dzień	■	■
Od 7,5 do <15,0 mg/dzień	■	■
≥15,0 mg/dzień	■	■
Zaburzenie czynności nerek		
Od >0 do <0,5 mg/dzień	■	■
Od 0,5 to <2,5 mg/dzień	■	■
Od 2,5 do <5,0 mg/dzień	■	■
Od 5,0 do <7,5 mg/dzień	■	■
Od 7,5 do <15,0 mg/dzień	■	■
≥15,0 mg/dzień	■	■
Wrzód trawienny		
Od >0 do <0,5 mg/dzień	■	■
Od 0,5 to <2,5 mg/dzień	■	■
Od 2,5 do <5,0 mg/dzień	■	■
Od 5,0 do <7,5 mg/dzień	■	■
Od 7,5 do <15,0 mg/dzień	■	■
≥15,0 mg/dzień	■	■
Zapalenie płuc		
Od >0 do <0,5 mg/dzień	■	■
Od 0,5 to <2,5 mg/dzień	■	■
Od 2,5 do <5,0 mg/dzień	■	■
Od 5,0 do <7,5 mg/dzień	■	■
Od 7,5 do <15,0 mg/dzień	■	■
≥15,0 mg/dzień	■	■

1 błąd standardowy, 10% wartości średniej

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

5.2.7 Śmiertelność

W ramach oceny śmiertelności uwzględniono dwie składowe:

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

Śmiertelność ogólną oparto o tablice trwania życia w Polsce (aktualne na 2019 r.) publikowane przez Główny Urząd Statystyczny (*GUS 2020*). Na dzień sporządzania analizy dostępne były już dane dotyczące prognoz trwania życia na lata 2020 i 2021 (*GUS 2021*, *GUS 2022*), jednakże ze względu na pandemię koronawirusa COVID-19 w tych latach zaobserwowano znaczny wzrost śmiertelności, który przełożył się również na istotne skrócenie prognozowanego czasu dalszego przeżycia oraz wzrost prawdopodobieństw zgonu. Wykorzystywanie danych z lat 2020 i 2021 wiązałoby się zatem z przyjęciem założenia, że efekt pandemii jest trwały i zwiększona śmiertelność spowodowana zachorowaniami na koronawirusa będzie utrzymywać się również w przyszłych latach. Założenie takie uznano za nierealistyczne i w analizie podstawowej zdecydowano się korzystać z danych dotyczących śmiertelności za 2019 rok (*GUS 2020*), natomiast w analizie wrażliwości wykorzystano dane za 2021 r. (*GUS 2022*).

Roczne prawdopodobieństwa zgonu przeliczono na prawdopodobieństwa czterotygodniowe, które były aplikowane w każdym cyklu modelu, zgodnie ze średnim wiekiem kohorty w danym cyklu. Tablice wraz z przeliczonym na cykl prawdopodobieństwem zgonu dołączono do analizy w ramach Załącznika 12.2 (str. 144). Brak polskich danych dotyczących udziału rozpoznania astmy jako przyczyny zgonu wśród wszystkich przyczyn zgonów w podziale na grupy wiekowe, w związku z czym to prawdopodobieństwo przyjęto z modelu globalnego.

Dobór danych dla oceny śmiertelności związanej z zaostrzeniami astmy oparto na dyskusji przeprowadzonej w związku z oceną omalizumabu przez brytyjską agencję NICE (*NICE TA278*), w szczególności na założeniach modelu farmakoekonomicznego dla tego leku w astmie ciężkiej, przygotowanego przez Zespół Oceniający (*Assessment Group*) analizy złożone przez podmiot odpowiedzialny dla omalizumabu w Wielkiej Brytanii. W wyniku przeglądów systematycznych literatury wnioskodawcy i zespołu oceniającego, zidentyfikowane zostały ostatecznie 2 badania zawierające dane na temat śmiertelności chorych z ciężką astmą. W pierwotnym modelu dla omalizumabu wykorzystano badanie *Watson 2007*, w którym oceniano przeżycie chorych z ciężką astmą, hospitalizowanych z powodu zaostrzeń astmy. Częstość zgonów z tego badania w modelu dla omalizumabu przyjęto dla każdego typu zaostrzenia, co w opinii

Zespołu Oceniającego zawyżało śmiertelność w populacji docelowej. W ramach weryfikacji tego podejścia Zespół Oceniający na drodze własnego przeglądu systematycznego zidentyfikował badanie *de Vries 2010*, w którym zebrano dane na temat dorosłych pacjentów z astmą pozostających po opiece lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej (leczonych SABA lub LABA) w Wielkiej Brytanii od 1993 roku. Badanie to zostało wskazane przez Zespół Oceniający jako bardziej odpowiednie, niż badanie *Watson 2007* (*NICE TA278*, rozdz. 4.2.18), mimo, że dane na temat śmiertelności obejmowały także chorych z astmą kontrolowaną, i były przedstawione łącznie dla wszystkich dorosłych, bez podziału na kategorie wiekowe. W reakcji na takie założenie, wnioskodawca zaproponował uśrednienie danych z badania *Watson 2007* i badania *de Vries 2010* oraz skorygowanie uzyskanych wartości o +15% (*NICE TA278*, rozdz. 4.2.33).

Ostatecznie, Zespół Oceniający uznał, że oba badania mają swoje ograniczenia, i że poszukiwane wartości prawdopodobieństw zgonu znajdują się pomiędzy wartościami oszacowanymi na podstawie badań *Watson 2007* i *de Vries 2010* (*NICE TA278*, rozdz. 4.4.9). Jednocześnie Zespół Oceniający uznał, że proponowany sposób oszacowania śmiertelności związanej z zaostrzeniami, polegający na uśrednieniu danych z obu badań oraz nałożeniu korekty +15% jest właściwy (*NICE TA278*, rozdz. 4.4.18).

Z tego względu, w niniejszej analizie zastosowano podejście zaakceptowane w ocenie NICE, tj. w wariantcie podstawowym analizy śmiertelność związaną z klinicznie istotnymi zaostrzeniami astmy oszacowano na podstawie badań *Watson 2007* i *de Vries 2010*, z korektą +15%.

Obliczenia te przeprowadzono w kilku etapach. W pierwszym kroku wartości z obu badań zostały powiększone o 15% swojej wartości, następnie obliczono wartość średnią (z sumy odsetków dla wszystkich grup wiekowych w badaniu *Watson 2007* i z wartości z badania *de Vries 2010*), dla której ponownie przyjęto rozkład według przedziałów wiekowych, ale tym razem zgodnym z badaniem *NAVIGATOR* (zgodnie z charakterystyką pacjentów w rozważanej podgrupie z ≥ 3 zaostrzeniami (zob. Rozdział 5.1, Tabela 3) i założeniem rozkładu normalnego wieku, 38,3% stanowią chorzy w wieku <45 lat a 61,7% - chorzy powyżej 45 r. ż.). Poniżej w tabeli przedstawiono wykorzystane dane oraz przeprowadzone obliczenia dla wariantu podstawowego analizy.

Tabela 11. Ocena śmiertelności związanej z astmą – wariant podstawowy

Wiek pacjentów	Prawdopodobieństwo zgonu	Korekta +15%
Prawdopodobieństwo zgonu (hospitalizacja związana z zaostrzeniem, wiek: 17-44, <i>Watson 2007</i>)	0,38% (64 / 9 407)	0,44%

Wiek pacjentów	Prawdopodobieństwo zgonu	Korekta +15%
Prawdopodobieństwo zgonu (hospitalizacja związana z zaostreniem, wiek: 45+, <i>Watson 2007</i>)	2,48% (177 / 7 143)	2,85%
Prawdopodobieństwo zgonu (<i>de Vries 2010</i>)	0,40%	0,46%
Prawdopodobieństwo zgonu z powodu zaostrenia (wiek: 17-44, <i>Watson 2007/de Vries 2010</i> + 15%)	0,27%	-
Prawdopodobieństwo zgonu z powodu zaostrenia (wiek: 45+, <i>Watson 2007/de Vries 2010</i> + 15%)	1,76%	-

Powyższe średnie wartości prawdopodobieństwa zgonu naliczane były w modelu za każdym razem, gdy wystąpiło klinicznie istotne zaostrenie astmy, przy czym takie same wartości przyjęto bez względu na typ zaostrenia.

Natomiast w analizie wrażliwości, przyjęto alternatywne podejście, zgodne z metodyką oszacowania śmiertelności w raporcie NICE dotyczącym benralizumabu (*NICE TA565*), którego podstawą również było badanie *Watson 2007*, jednakże miało ono na celu zróżnicowanie prawdopodobieństwa zgonu ze względu na typ (ciężkość) zaostrenia. Szczegółowe omówienie przedstawiono w załączniku 12.3.

5.3 Użyteczności stanów zdrowia

5.3.1 Przegląd systematyczny użyteczności

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

Przeszukania baz informacji medycznej dokonano w dniu 12 kwietnia 2023 r.

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

Tabela 12. Kryteria włączenia i wykluczenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia.

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

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

Tabela 13. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (*Medline* przez *PubMed*).

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki wyszukiwania
1	asthma AND severe	37 987
2	euroqol OR "eq 5d" OR "health utility index" OR "sf 6d" OR "euro qol" OR "eq-5d"	16 456
3	#1 AND #2	108

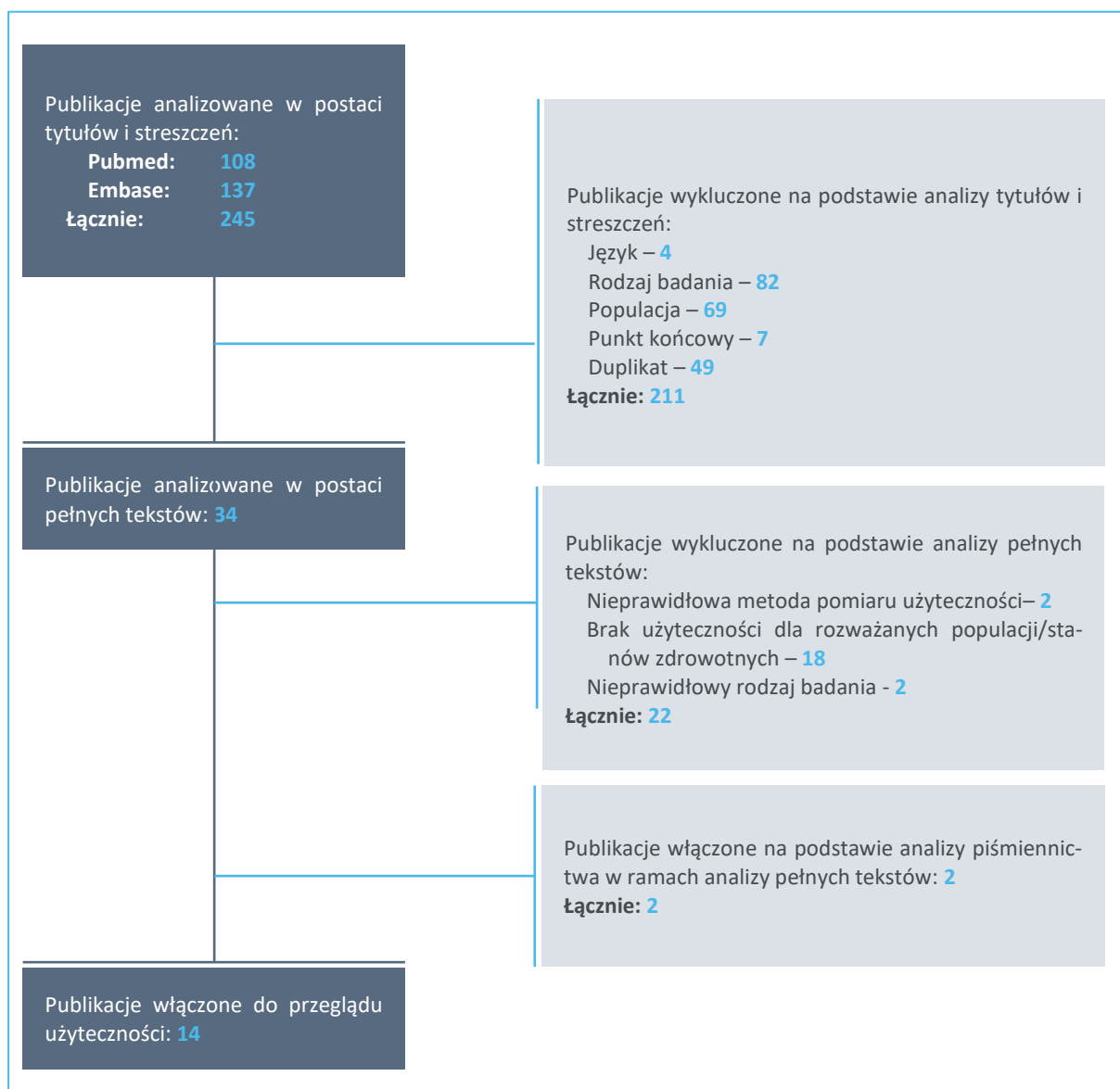
Tabela 14. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (*Embase*®).

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki wyszukiwania
1	asthma AND severe	48 993
2	euroqol OR 'eq 5d' OR 'health utility index' OR 'sf 6d' OR 'euro qol' OR 'eq-5d'	26 258
3	#1 AND #2	137

W wyniku zastosowania wyżej opisanych strategii wyszukiwania uzyskano łącznie **245 trafień**. Po wstępnym przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono **34 publikacje** spełniające na tym etapie zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia.

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

Wykres 3. Diagram przedstawiający proces systematycznego przeglądu literatury dotyczącego wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia.



Do wyników przeglądu włączono **14 publikacji** spełniających kryteria włączenia. Spośród nich 3 dotyczyło oceny HRQoL w trakcie wystąpienia u pacjenta epizodu zaostrzenia objawów astmy, zaś pozostałe 11 zawierały oszacowania użyteczności dla ogólnego przebiegu choroby.

Większość publikacji (18 z 22) wykluczonych na etapie analizy pełnych tekstów nie zawierała wartości użyteczności dla rozważanej populacji – w szczególności wykluczano badania, w których większość stanowili pacjenci z lekką postacią astmy, albo nie zostało to sprecyzowane, 2 badania wykluczono, gdyż raportowano w nich jedynie wartości użyteczności wyznaczone przy pomocy analogowej skali wizualnej (VAS) , a 2 badania wykluczono ponieważ przedstawiły wtórne wartości użyteczności (wykonano przegląd piśmiennictwa tych publikacji)

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

Tabela 15. Przegląd opublikowanych badań dotyczących oceny jakości życia u dorosłych pacjentów z ciężką astmą.

Publikacja	Informacje ogólne dotyczące badania oraz publikacji	Populacja włączona do oceny HRQoL	Metodyka oceny HRQoL	Wartości użyteczności
Badania dotyczące ogólnej oceny HRQoL u pacjentów z ciężką astmą				
<i>Brusselle 2009</i>	Dotyczy: Oceny HRQoL w prospektywnym, obserwacyjnym badaniu <i>PERSIST</i> , oceniającym wpływ omalizumabu na jakość życia. Typ publikacji: Pełnotekstowa Kraj: Belgia	Pacjenci z ciężką, niekontrolowaną astmą alergiczną. n = 67 (jedynie pacjenci z kompletną oceną HRQoL)	Kwestionariusz: EQ-5D-3L Czas pomiaru: W momencie włączenia, a następnie na wizycie kontrolnej w 52 tygodniu leczenia omalizumabem.	Średnia użyteczność w momencie włączenia do badania: 0,545 Średnia użyteczność po 52 tygodniach leczenia omalizumabem: 0,740 <i>Wartości odczytano z wykresu.</i>
<i>Chen 2007</i>	Dotyczy: Oceny HRQoL w prospektywnym badaniu obserwacyjnym <i>TENOR</i> , oceniającym wpływ kontroli astmy na jakość życia. Typ publikacji: Pełnotekstowa	Pacjenci z niekontrolowaną astmą. 93,4% pacjentów posiadało chorobę w stanie ciężkim lub średnim. n = 49 (jedynie pacjenci z oceną kontroli ATAQ równą 4)	Kwestionariusz: EQ-5D-3L Czas pomiaru: Wizyta kontrolna w 36 miesiącu obserwacji.	Średnia użyteczność w 36 miesiącu obserwacji: 0,73
<i>Colombo 2019</i>	Dotyczy: Oceny HRQoL w prospektywnym, obserwacyjnym badaniu <i>PROXIMA</i> – faza przedłużona, po wcześniejszym leczeniu omalizumabem. Typ publikacji: Pełnotekstowa Kraj: Włochy	Pacjenci z ciężką astmą alergiczną. n = 99 (faza przedłużona)	Kwestionariusz: EQ-5D-3L Czas pomiaru: W momencie włączenia do fazy przedłużonej, a następnie na wizytach kontrolnych w 6 oraz 12 miesiącu obserwacji.	Średnia użyteczność w momencie włączenia do fazy przedłużonej: 0,805 Średnia użyteczność po 6 miesiącach: 0,888 Średnia użyteczność po 12 miesiącach: 0,773
<i>Kontodimopoulos 2018</i>	Dotyczy: Walidacji i oceny responsywności kwestionariuszy oceny HRQoL. Typ publikacji: Pełnotekstowa Kraj: Grecja	Pacjenci z astmą. 80,8% pacjentów posiadało chorobę w stanie ciężkim lub średnim. n = 104 (cała próba) n = 23 (podgrupa z niekontrolowaną astmą)	Kwestionariusz: EQ-5D-3L Czas pomiaru: Jednorazowy pomiar.	Średnia użyteczność w całej próbie: 0,717 Średnia użyteczność u pacjentów z niekontrolowaną astmą: 0,538

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Publikacja	Informacje ogólne dotyczące badania oraz publikacji	Populacja włączona do oceny HRQoL	Metodyka oceny HRQoL	Wartości użyteczności
<i>Lim 2022</i>	Dotyczy: Oceny HRQoL chorych na astmę ciężką Typ publikacji: Pełnotekstowa Kraj: Singapur	Chorzy na astmę ciężką będący pacjentami Singapore General Hospital (2020-2021) n = 336	Kwestionariusz: EQ-5D-3L	<p>Średnia użyteczność w populacji astmy ciężkiej (ogółem): 0,77</p> <p>Średnia utrata użyteczności w populacji astmy ciężkiej (ogółem): 0,23</p> <p>Średnia użyteczność względem kontroli astmy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Astma niekontrolowana (ACT < 20): 0,60 ▪ Astma kontrolowana (ACT ≥ 20): 0,74 <p>Średnia użyteczność względem częstości występowania zaostrzeń w okresie 12 miesięcy obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 0 zaostrzeń: 0,72 ▪ 1-2 zaostrzenia: 0,63 ▪ ≥3 zaostrzeń: 0,57 <p>Średnia użyteczność względem dawki podtrzymującej OCS</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≤ 5 mg: 0,65 ▪ > 5 mg: 0,66 <p>Różnica w wartości użyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Astma kontrolowana vs astma niekontrolowana: 0,14 ▪ Zaostrzenie praktycznie nie wymagające zmiany dawki OCS vs ciężkie zaostrzenie: 0,09

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Publikacja	Informacje ogólne dotyczące badania oraz publikacji	Populacja włączona do oceny HRQoL	Metodyka oceny HRQoL	Wartości użyteczności
<i>Lucas 2020</i>	Dotyczy: Oceny HRQoL chorych na astmę ciężką Typ publikacji: Pełnotekstowa Kraj: Francja	Pacjenci z ciężką astmą (wg GINA 2017 stadium 4-5 lub niekontrolowaną) n = 96	Kwestionariusz: EQ-5D-5L Czas pomiaru: Jednorazowy pomiar	Średnia użyteczność w populacji astmy ciężkiej: 0,68 Średnia użyteczność w populacji astmy ciężkiej niekontrolowanej: 0,59
<i>Mareque 2022</i>	Dotyczy: oceny kosztów efektywności terapii benralizumabem, przedstawiono wyniki hiszpańskiego badania HRQoL- <i>UTILITY study</i> Typ publikacji: Pełnotekstowa Kraj: Hiszpania	Chorzy na astmę ciężką niekontrolowaną astmę n = nd	Kwestionariusz: EQ-5D-5L Czas pomiaru: Bd.	Średnia użyteczność w czasie terapii lekami biologicznymi + OCS: 0,88 Średnia użyteczność w czasie terapii lekami biologicznymi bez OCS: 0,88 Średnia użyteczność w czasie terapii SoC + OCS: 0,70 Dekrementy użyteczności związane z zastrzeżeniem wymagającym wizyty na SOR: -0,10*
<i>Mosnaim 2018</i>	Dotyczy: Oceny HRQoL u pacjentów z przewlekłą astmą i leczonych, w szczególności porównania jakości życia u pacjentów z kontrolowaną i niekontrolowaną chorobą. Typ publikacji: Abstrakt konferencyjny Kraj: Stany Zjednoczone	Pacjenci z przewlekłą astmą, leczeni i przestrzegający zaleceń lekarza. U 73% pacjentów nie uzyskano kontroli choroby. Nie podano wielkości próby.	Kwestionariusz: EQ-5D-5L Czas pomiaru: Jednorazowy pomiar.	Średnia użyteczność u pacjentów bez kontroli choroby: 0,69
<i>Noorduyn 2021</i>	Dotyczy: Analiza HRQoL z badaniu <i>real-life POWER</i> Typ publikacji: Abstrakt konferencyjny Kraj: Stany Zjednoczone	Pacjenci z ciężką astmą eozynofilową (liczba eozynofili ≥ 300 komórek/ μ l) ACQ-6 $\geq 1,5$, wcześniej nieleczeni benralizumabem n = 78	Kwestionariusz: EQ-5D-5L Czas pomiaru: Jednorazowy pomiar.	Średnia użyteczność: 0,61
<i>Penz 2022</i>	Dotyczy: Analiza HRQoL po 6 miesiącach badania <i>POWER</i> (analiza <i>interim</i>) Typ publikacji: Abstrakt konferencyjny Kraj: Kanada	Pacjenci z niekontrolowaną astmą eozynofilową (ACQ-6 $\geq 1,5$) N = 91	Kwestionariusz: EQ-5D-5L Czas pomiaru: w ocenie wyjściowej oraz po 6. miesiącach leczenia benralizumabem	Średnia użyteczność w ocenie wyjściowej: 0,71 Średnia użyteczność po 6. miesiącach: 0,79

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Publikacja	Informacje ogólne dotyczące badania oraz publikacji	Populacja włączona do oceny HRQoL	Metodyka oceny HRQoL	Wartości użyteczności
<i>Szende 2004</i>	Dotyczy: oceny związku między HRQoL a ciężkością astmy Kraj: Węgry	Pacjenci z ciężką (niekontrolowaną) astmą (wg GINA)	Kwestionariusz: EQ-5D Czas pomiaru: Jednorazowy pomiar	Wartość użyteczności w populacji z astmą niekontrolowaną: 0,52
Badania dotyczące oceny HRQoL w trakcie epizodów zaostrzeń				
<i>Brannman 2017</i>	Dotyczy: Ocena HRQoL w trakcie badań klinicznych dla benralizumabu <i>SIROCCO</i> oraz <i>CALIMA</i> . Typ publikacji: Abstrakt konferencyjny	Pacjenci z ciężką, niekontrolowaną astmą eozynofilową, doświadczający epizodu zaostrzenia. n = 1 597 (populacja ITT)	Kwestionariusz: EQ-5D-5L Czas pomiaru: Cotygodniowo w okresie epizodu zaostrzenia	Średnia użyteczność w trakcie epizodu zaostrzenia: Wymagającego podania OCS: 0,779 Wizyta na SOR: 0,776 Hospitalizacja: 0,696
<i>Crossman-Barnes 2020</i>	Dotyczy: Walidacji i oceny responsywności kwestionariuszy oceny HRQoL w momencie występowania epizodu zaostrzenia astmy. Typ publikacji: Pełnotekstowa Kraj: Wielka Brytania	Pacjenci doświadczający epizodu zaostrzenia astmy. n= 63 (wyłącznie pacjenci przebadani kwestionariuszem EQ-5D)	Kwestionariusz: EQ-5D-5L Czas pomiaru: W momencie rozpoczęcia epizodu oraz po 4 tygodniach.	Średnia użyteczność na początku epizodu: 0,641 Średnia użyteczność po 4 tygodniach: 0,740:
<i>Lloyd 2007</i>	Dotyczy: Oceny HRQoL w trakcie epizodu zaostrzenia astmy. Typ publikacji: Pełnotekstowa Kraj: Wielka Brytania	Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką astmą alergiczną. W momencie włączenia do badania żaden z pacjentów nie był w stanie zaostrzenia. U części pacjentów odnotowano epizod zaostrzenia w trakcie obserwacji, zaś pozostali stanowili grupę kontrolną. n = 112 (27 z epizodem zaostrzenia)	Kwestionariusz: EQ-5D-3L Czas pomiaru: W momencie włączenia do badania oraz na końcu 4-tygodniowego okresu obserwacji.	Średnia użyteczność w momencie włączenia do badania: Brak zaostrzenia: 0,87 Zaostrzenie: Wymagające podania OCS: 0,67 Hospitalizacja: 0,53 Zmiana użyteczności vs użyteczność wyjściowa w momencie włączenia do badania: Brak zaostrzenia: 0,89 Zaostrzenie: Wymagające podania OCS: 0,57 Hospitalizacja: 0,33

* założenie autorów analizy ekonomicznej;
ACT – *Asthma Control Test*.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Odnalezione badania wskazują na znaczący wpływ ciężkiej astmy na jakość życia pacjentów. Odnalezione wartości użyteczności dla pacjentów z ciężką astmą wynoszą od 0,52 do 0,89, przy czym w większości publikacji użyteczność oszacowano na około 0,70. Jest to wartość znacząco niższa niż dla populacji ogólnej w Polsce, która w przedziale wiekowym, w którym znajdują się pacjenci na początku modelu (45-54 lata) wynosi 0,935 (*Golicki 2021*).

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

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

5.3.2 Użyteczności z badań RCT

W modelu ekonomicznym możliwe było uwzględnienie niepublikowanych użyteczności związanych ze stanem zdrowia (kontrolowana / niekontrolowana astma) oraz wystąpieniem zaostrzenia astmy, pochodzących z randomizowanych badań klinicznych dla tezepelumabu (*NAVIGATOR, SOURCE*). Do oceny HRQoL wykorzystano kwestionariusz EQ-5D-5L; otrzymane wyniki oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L zostały następnie mapowane na wartości kwestionariusza EQ-5D-3L za pomocą algorytmu mapowania opisanego w *van Hout 2013*, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych *NICE 2019*. Uzyskane wyniki EQ-5D-3L zostały przekonwertowane przy pomocy metody handlowania czasem (z ang. *time trade-off*) na wartości użyteczności z uwzględnieniem współczynników charakterystycznych dla Wielkiej Brytanii (taryfa UK).

Celem oszacowanie wartości użyteczności, wyniki poszczególnych domen zostały powiązane do ocen użyteczności w poszczególnych stanach zdrowia, następnie obliczono prostą średnią arytmetyczną z wyników otrzymanych dla każdego pacjenta i obliczono średnie wartości użyteczności dla każdego stanu zdrowia w modelu, związanego z kontrolą astmy i rodzaju zaostrzenia astmy. Za względu na niewielkie liczebności grupę pacjentów, nie wyróżniono stratyfikacji wartości użyteczności według ramienia leczenia i statusu przyjmowania OCS – wartości użyteczności z tych podgrup zostały połączone w celu zwiększenia wielkości próby i redukcji wariacji. Przyjęcie tego uproszczającego założenie poparte jest występowaniem nierealistycznych oszacowań przy uwzględnieniu stratyfikacji np. wystąpienie zaostrzenia skutkowało wzrostem wartości użyteczności w porównaniu z brakiem epizodu zaostrzenia.

Tabela 16. Wartości użyteczności stanów zdrowia w badaniach *NAVIGATOR, SOURCE*.

Stan zdrowia	Wartość (SE)
Użyteczności stanu zdrowia	
Kontrolowana astma	██████████
Niekontrolowana astma	██████████
Dekrementy wartości użyteczności	
Kontrolowane zaostrzenie: zwiększenie dawki OCS	██████████
Kontrolowane zaostrzenie: wizyta na SOR	██████████
Kontrolowane zaostrzenie: hospitalizacja	██████████
Niekontrolowane zaostrzenie: zwiększenie dawki OCS	██████████
Niekontrolowane zaostrzenie: wizyta na SOR	██████████
Niekontrolowane zaostrzenie: hospitalizacja	██████████

5.3.3 Użyteczności przyjęte w modelu

5.3.3.1 Użyteczności stanów zdrowia

Pacjenci gromadzą QALY w miarę przechodzenia przez model w oparciu o wartości użyteczności stanów zdrowotnych, w których się znajdują. QALY są uzyskiwane na podstawie stanów zdrowotnych w modelu ekonomicznym: trzy stany zdrowotne związane z typami zaostrzenia (zwiększenie dawki OCS, wizyta na SOR, hospitalizacja) oraz stanami zdrowotnymi związanymi z kontrolowaniem lub niekontrolowaniem choroby. Pomimo, że model zawiera funkcje modelowania wartości użyteczności w zależności od otrzymywanej terapii oraz przewlekłego stosowania OCS, wyjściowe wartości użyteczności w modelu nie są zróżnicowane ze względu na rodzaj terapii i przewlekłe stosowanie OCS. Model umożliwia wprowadzenie wartości użyteczności stanu zdrowia dla stanów astmy (kontrolowanej i niekontrolowanej) oraz obniżenia wartości użyteczności związanych z różnymi typami zaostrzeń. Następnie model szacuje utratę wartości użyteczności związaną z zaostrzeniem, aby określić całkowite QALY w kohorcie modelu.

W analizie podstawowej, użyteczności stanów zdrowia zaczerpnięto z badań *NAVIGATOR* i *SOURCE* (zob. Rozdział 5.3.2), stanowiących główne źródło danych klinicznych w modelu ekonomicznym. Wybór badań RCT jako podstawowego źródła danych dotyczących użyteczności wynika z następujących przesłanek:

- zgodności stanów zdrowotnych ze stanami modelu ekonomicznego (użyteczności zależne od kontroli astmy i rodzaju zaostrzenia)
- zgodności populacji badań RCT z populacją docelową
- spójności ze źródłem innych parametrów modelu (badania *NAVIGATOR* i *SOURCE* wykorzystano jako źródło oszacowania także innych kluczowych parametrów modelu, w tym częstości zaostrzeń, kontroli astmy)
- pomiaru użyteczności w odpowiednio licznej populacji za pomocą kwestionariusza EQ-5D, stanowiącego preferowaną metodę pomiaru użyteczności w analizach ekonomicznych (*AOTMiT 2016*)
- W publikacjach zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego (zob. Rozdział 5.3.1) nie odnaleziono użyteczności odpowiadających ściśle stanom zdrowotnym modelu.

Użyteczności EQ-5D przyjęte w analizie podstawowej zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Użyteczności stanów zdrowia przyjęte w analizie podstawowej (na podst. NAVIGATOR, SOURCE)

Stan zdrowia	Użyteczność
Użyteczności stanu zdrowia	
Kontrolowana astma	■
Niekontrolowana astma	■
Dekrementy wartości użyteczności	
Kontrolowane zaostrenie: zwiększenie dawki OCS	■
Kontrolowane zaostrenie: wizyta na SOR	■
Kontrolowane zaostrenie: hospitalizacja	■
Niekontrolowane zaostrenie: zwiększenie dawki OCS	■
Niekontrolowane zaostrenie: wizyta na SOR	■
Niekontrolowane zaostrenie: hospitalizacja	■

W ramach analizy wrażliwości testowano użyteczności pochodzące z badań zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego (Lim 2022, Lloyd 2007).

5.3.3.2 Obniżenie użyteczności związane z przewlekłym stosowaniem doustnych glikokortykosteroidów

Przewlekłe stosowanie doustnych glikokortykosteroidów prowadzi u części pacjentów do wykształcenia u nich długotrwałych skutków ubocznych, takich jak np. osteoporoza, cukrzyca czy choroby sercowe. Ich obecność prowadzi do istotnego obniżenia jakości życia pacjentów.

Wartości obniżenia użyteczności związanego z występowaniem zdarzeń niepożądanych wymienionych w badaniu OPRI wyznaczonego na podstawie badania Sullivan 2011. Dla większości schorzeń i zdarzeń niepożądanych zidentyfikowano wartości niepełnosprawności bezpośrednio z odpowiedniej kategorii chorób. Jedynie dla niewydolności nerek i zapalenia płuc, ze względu na brak odpowiednich danych, założono, że wartości obniżenia użyteczności dla tych jednostek będą zgodne z odpowiednio kategoriami „inne choroby nerek i moczowodów” oraz „choroby płuc wywołane czynnikami zewnętrznymi”.

Tabela 18. Obniżenia użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych.

Jednostka chorobowa	Wartość obniżenia użyteczności (SE)	Kategoria choroby w Sullivan 2011
Cukrzyca typu 2	■	CCC049 – cukrzyca bez powikłań
Osteoporoza	■	CCC206 – osteoporoza
Jaskra	■	CCC088 – jaskra

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Jednostka chorobowa	Wartość obniżenia użyteczności (SE)	Kategoria choroby w <i>Sullivan 2011</i>
Zaćma	██████████	CCC086 – zaćma
Zawał mięśnia sercowego	██████████	CCC100 – zawał mięśnia sercowego
Niewydolność serca	██████████	ICD428 – niewydolność serca
Udar naczyniowy mózgu	██████████	CCC109 – udar naczyniowy mózgu
Zaburzenie czynności nerek	██████████	CCC 161 – inne choroby nerek i moczowodów
Wrzód trawienny	██████████	CCC139 – wrzód trawienny (bez krwotoku)
Zapalenie płuc	██████████	CCC132 – choroby płuc wywołane czynnikami zewnętrznymi

5.4 Analiza kosztów

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem chorych na ciężką niekontrolowaną astmę.

Dla porównania tezepelumabu z lekami biologicznymi (mepolizumab, omalizumab, benralizumab, dupilumab) wykonano analizę minimalizacji kosztów przyjmując następujące założenia:

- analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego; PPP);
- uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów związane z programem lekowym (pozostałe kategorie uznano za nieróżniące, zob. Rozdział 4.2):
 - koszty lekowe (tezepelumab, mepolizumab, omalizumab, benralizumab, dupilumab) (Rozdział 5.4.1.1, Rozdział 5.4.1.2);
 - koszty świadczeń w programie lekowym tj. podanie leków, diagnostyka i monitorowanie leczenia w programie (Rozdziały 5.4.1.3, Rozdział 5.4.1.4).

Natomiast dla porównania terapii tezepelumabem z terapią standardową wykonano analizę kosztów-użyteczności przyjmując następujące założenia:

- analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego; PPP) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)
- uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- o koszty leczenia tezepelumabem w ramach programu lekowego, w tym koszt leku, koszty świadczeń (podanie, diagnostyka i monitorowanie leczenia) (Rozdział 5.4.1.1, Rozdział 5.4.1.3, Rozdział 5.4.1.4);
- o koszty standardowej farmakoterapii (SoC) (Rozdział 5.4.2);
- o koszt leczenia zaostrzeń astmy (Rozdział 5.4.3);
- o koszty związane z przewlekłym stosowaniem OCS (Rozdział 5.4.4);
- o koszty stanów zdrowia (kontrolowana astma, niekontrolowana astma; Rozdział 5.4.5).

Wybór źródeł danych oparto na perspektywie analizy. Wyceny jednostkowe zużywanych zasobów – leków i świadczeń, oparto na obowiązujących zarządzeniach Prezesa NFZ oraz aktualnym rozporządzeniu Ministra Zdrowia (MZ 20/04/2023); ceny leków biologicznych zaczerpnięto z przetargów na ich zakup opublikowanych na <https://platformazakupowa.pl/>.

5.4.1 Koszty w programie lekowym

5.4.1.1 Koszt tezepelumabu

Wnioskowane ceny urzędowe produktu leczniczego TEZSPIRE™, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 210 mg, zamieszczono w poniższej tabeli (zob. Tabela 19). Szczegółowo wnioskowane warunki refundacji produktu leczniczego TEZSPIRE™ przedstawiono w Rozdziale 3.

Tabela 19. Ceny urzędowe produktu leczniczego TEZSPIRE™ (tezepelumab).

Kategoria	Cena
TEZSPIRE™ 210 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce	
Cena zbytu netto	■■■■■
Cena hurtowa brutto	■■■■■
Limit finansowania	■■■■■

W wariantcie bez uwzględnienia RSS przyjęto cenę za opakowanie TEZSPIRE™ dla płatnika w wysokości

■■■■■ zł. ■■■■■
■■■■■
■■■■■.

Tezepelumab podawany jest w jednorazowych wstrzyknięciach podskórnych po 210 mg (1 opakowanie jednostkowe) w odstępach co 4 tygodnie (*ChPL Tezspire™*) - oznacza to, że rocznie przypada 13 podań leku TEZSPIRE™.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wzięwnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Tabela 20. Roczny koszt terapii tezepelumabem.

Lata od rozpoczęcia leczenia	Koszt lekowy na podanie	Liczba podań [rocznie]	Roczny koszt terapii
Z uwzględnieniem RSS			
1. rok terapii	██████ zł	13,0	██████ zł
od 2 roku terapii			
Bez uwzględnienia RSS			
1. rok terapii	██████ zł	13,0	██████ zł
od 2 roku terapii			

W wariantcie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, roczny koszt terapii tezepelumabem wynosi ██████ zł, natomiast w wariantcie nieuwzględniającym proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka wyniósł ██████ zł rocznie.

Koszt tezepelumabu został uwzględniony zarówno w analizie minimalizacji kosztów dla porównania tezepelumabu z lekami biologicznymi (mepolizumab, omalizumab, benralizumab, dupilumab) jak i w analizie kosztów-żyteczności dla porównania tezepelumabu z terapią standardową (SoC).

5.4.1.2 Koszt innych leków biologicznych

Ceny jednostkowe leków biologicznych

Obowiązujące ceny urzędowe produktów leczniczych zawierających omalizumab (Xolair), mepolizumab (Nucala), benralizumabu (Fasenra) oraz dupilumabu (Dupixent) refundowanych w programie leczenia ciężkiej astmy (MZ 20/04/2023), przedstawia Tabela 21.

Tabela 21. Ceny urzędowe produktu leczniczych refundowanych w PL B.44 (MZ 20/04/2023).

Produkt leczniczy	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
Omalizumab			
Xolair, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg	1 332,06 zł	1 398,66 zł	1 398,66 zł
Xolair, roztwór do wstrzykiwań, 75 mg	666,03 zł	699,33 zł	699,33 zł
Mepolizumab			
Nucala, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg	4 212,00 zł	4 422,60 zł	4 422,60 zł
Nucala, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	4 212,00 zł	4 422,60 zł	4 422,60 zł
Nucala, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg	4 212,00 zł	4 422,60 zł	4 422,60 zł

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Produkt leczniczy	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
Benralizumab			
Fasenra, roztwór do wstrzykiwań, 30 mg	9 294,12 zł	9 758,83 zł	9 758,83 zł
Fasenra, roztwór do wstrzykiwań, 30 mg	9 294,12 zł	9 758,83 zł	9 758,83 zł
Dupilumab			
Dupixent, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg	4 884,93 zł	5 129,18 zł	5 129,18 zł
Dupixent, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg	4 884,93 zł	5 129,18 zł	5 129,18 zł

Rzeczywiste ceny efektywne leków dostępnych w ramach programu lekowego są kształtowane przez postępowania przetargowe, tj. są zależne od cen wynegocjowanych przez świadczeniodawców w ramach przetargów na dostawy leków.

W celu zidentyfikowania najbardziej aktualnych cen efektywnych omalizumabu, mepolizumabu, benralizumabu oraz dupilumabu przeszukano zasoby bazy przetargów „Platforma zakupowa - Open Nexus”, dostępnej online na stronie <https://platformazakupowa.pl/> w ostatnich 12 miesiącach. Ceny pochodzące z najnowszych przetargów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22. Ceny przetargowe produktów refundowanych w PL B.44.

Substancja czynna	Koszt opakowania brutto	Koszt jednostkowy
Omalizumab 150mg/1ml,roztw.d/wstrzyk. X 1amp.-strzyk.	1 328,70 zł	8,86 zł/mg
Mepolizumab, 100 mg amp-strzyk.	4 422,60 zł	44,226 zł/mg
Benralizumabum, ampułko-strzykawka, wstrzykiwacz, 30 mg/1ml	7 161,30 zł	238,71 zł/mg
Dupilumabum roztwór do wstrzykiwań 300 mg 2 amp-strz 2 ml z osłonka na igłę	3 579,78 zł	5,9663 zł/mg
Dupilumabum 200 mg/1,14ml	1 538,39 zł	7,6919 zł/mg

Ceny przetargowe zweryfikowano o dane NFZ dotyczące kwoty refundacji oraz liczby zrefundowanych mg leków w 2022 roku (DGL 01/03/2023, UR NFZ 8/2023); zob. Tabela 23.

Tabela 23. Ceny jednostkowe produktów refundowanych w PL B.44. – na podstawie danych refundacyjnych NFZ (DGL 01/03/2023, UR NFZ 8/2023).

Produkt leczniczy	Kwota refundacji	Liczba rozliczonych jednostek	Koszt za rozliczoną jednostkę
Omalizumab¹			
Xolair, roztwór do wstrzykiwań, 75 mg	44 387 902,93 zł	4 847 326	9,16 zł
Xolair, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg			

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Produkt leczniczy	Kwota refundacji	Liczba rozliczonych jednostek	Koszt za rozliczoną jednostkę
Mepolizumab			
Nucala, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	23 348 295,05 zł	818 931	28,51 zł
Nucala, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg			
Benralizumab			
Fasenra, roztwór do wstrzykiwań, 30 mg	33 995 442,79 zł	134 910	251,99 zł
Dupilumab²			
Dupilumab, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg	5 446 246,95 zł	912 040	5,97 zł

- 1 Substancja czynna omalizumab jest refundowana w ramach PL B.44 oraz B.107 – dane refundacyjne NFZ przedstawiają łączną kwotę na zakup omalizumabu w obydwu programach lekowych, w związku z czym oszacowanie ceny jednostkowej możliwe było wyłącznie uwzględniając łączne dane refundacyjne i liczbę rozliczonych jednostek w obydwu programach lekowych
- 2 Substancja czynna dupilumab jest refundowana w ramach PL B.44 od 05.2022 w związku z czym przedstawione w tabeli dane uwzględniają głównie dane refundacyjne dot. dupilumabu refundowanego w ramach PL. B.124

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie kosztów cen jednostkowe substancji czynnych dostępnych w ramach programu lekowego oszacowane na podstawie dostępnych źródeł, tj. Obwieszczenia MZ, wyników przetargów oraz raportu refundacyjnego NFZ.

Tabela 24. Koszty jednostkowe leków biologicznych (MZ 20/04/2023, DGL 01/03/2023, UR NFZ 8/2023).

Leczenie	Cena za 1 mg według			Analiza podstawowa
	NFZ	przetargi	MZ	
Mepolizumab	28,51 zł	44,23 zł	44,23 zł	28,51 zł
Omalizumab	9,16 zł	8,86 zł	9,32 zł	8,86 zł
Benralizumab	251,99 zł	238,71 zł	325,29 zł	238,71 zł
Dupilumab (300 mg)	5,97 zł	5,97 zł	8,55 zł	5,97 zł
Dupilumab (200 mg)	-	7,69 zł	12,82 zł	7,69 zł

W analizie podstawowej przyjęto konserwatywnie najniższe ceny substancji czynnych z zidentyfikowanych źródeł, tj. ceny przetargowe omalizumabu i benralizumabu oraz ceny wg danych NFZ mepolizumabu. W przypadku dupilumabu – ze względu na różnice w koszcie jednostkowym opakowania 200 mg oraz 300 mg (oraz brak danych NFZ dotyczących kosztu dawki 200 mg) przyjęto cenę jednostkową dupilumabu na podstawie wyników przetargów.

Dawkowanie leków biologicznych

Dawkowanie leków biologicznych ustalone na podstawie zapisów aktualnie obowiązującego programu lekowego leczenia ciężkiej astmy alergicznej i eozynofilowej, charakterystyk produktów leczniczych oraz dodatkowych danych literaturowych.

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 25. 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	
>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*).

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

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 26.

Tabela 26. Dawkowanie omalizumabu podawanego w ramach programu lekowego w Polsce.

Źródło	Charakterystyka populacji	Średnie zużycie omalizumabu na 4 tygodnie
<i>Jahnz-Różyk 2014</i>	Liczebność: 252 (kobiety: 156; mężczyźni: 96); Średni wiek: 45,5 lat; Waga: kobiety: 71,35 kg; mężczyźni: 83,3 kg; IgE: kobiety: 310,8 IU/ml; mężczyźni: 324,8 IU/ml.	Kobiety: 488,46 mg Mężczyźni: 583,00 mg Kobiety + mężczyźni: 524,48 mg *
<i>Jahnz-Różyk 2018, Jahnz-Różyk 2015a</i>	Liczebność: 85 (kobiety: 52; mężczyźni: 33); Średni wiek: 44,92 (±14,09) lat; Waga: 77,36 (±18,21) kg; IgE: 338,96 (±260,49) IU/ml.	511,2 mg **
<i>Jahnz-Różyk 2015b</i>	Liczebność: 345; Średni wiek: bd.; Waga: 74,15-74,79 kg; IgE: 294-502 IU/ml.	486,26-505,26 mg (średnio: 495,76 mg)^^ 3,27-4,22 fiolek 150 mg/pacjent^
<i>Kupryś-Lipińska 2016</i>	Liczebność: 53; Średni wiek: 45,8 lat; Waga: bd.; IgE: 251 IU/ml.	Rozkład dawkowania (dawka/4 tyg. / częstość podawania): 150 mg/4 tyg. – 32,1% 300 mg / 4 tyg. – 22,6% 450 mg / 4 tyg. – 9,4% 600 mg / 4 tyg. – 18,9% 750 mg / 2 tyg. – 1,9% 900 mg / 2 tyg. – 9,4% 1 200 mg / 2 tyg. – 5,7% średnio: 438,9 mg #
<i>Kucharczyk 2020</i>	Liczebność: 989 (kobiety: 616, mężczyźni 373) Średni wiek: 46,8 (±14,5) lat Waga: 75,3 (±16,8) kg IgE: 339 (±294) IU/mL	Średnia 530 (SD: 230) mg Mediana: 450 mg

* średnia ważona;

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

^^ oszacowanie własne na podstawie dostępnych danych;

[^] w prezentacji *Jahnz-Różyk 2015a* podano średnią liczbę 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: ampułka 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*), *Kupryś-Lipińska 2016* (dane dla 53 pacjentów) oraz *Kucharczyk 2020* (dane dla 989 pacjentów). Poza tym informacje dotyczące polskiej populacji chorych leczonych omalizumabem zostały również zidentyfikowane w prezentacji *Jahnz-Różyk 2015b*, jednakże sposób przedstawienia danych dotyczących zużycia leku uniemożliwił ich jednoznaczną interpretację. Należy zaznaczyć, że prezentowane dane dla populacji uczestniczącej w programie lekowym leczenia astmy ciężkiej omalizumabem obejmują również populację dzieci (12-18 lat), którzy stanowią <10% chorych leczonych w programie. Ponieważ brak jest szczegółowych informacji pozwalających określić dawkowanie omalizumabu osobno w populacji dorosłych oraz populacji dzieci, prezentowana średnia dawka omalizumabu może nie do końca odpowiadać rzeczywistej dawce stosowanej u dorosłych chorych, choć ryzyko błędu jest niewielkie z uwagi na niewielki udział osób w wieku od 12 do 18 lat w tej populacji.

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

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

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

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. Z kolei sposób prezentacji średniej dawki omalizumabu (530 mg) w badaniu *Kucharczyk 2020* uniemożliwia jednoznaczne określenie na jaką jednostkę czasową przedstawiono zużycie leku – chorzy otrzymali 150-600 mg omalizumabu co 2 do 4 tygodni.

W oszacowaniu podstawowym przyjęto dawkę omalizumabu równą 511,2 mg w przeliczeniu na 4 tygodnie ustalona na podstawie danych z polskiego badania *Jahnz-Różyk 2018* oraz *Jahnz-Różyk 2015a*.

Zgodnie z treścią programu lekowego „Leczenia chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82)” mepolizumab podawany jest w dawce 100 mg podskórnie co 4 tygodnie (*MZ 20/04/2023, ChPL Nucala*).

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

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

Oznacza to, że na pierwszy rok leczenia przypada 8 podań leku Fasenra, zaś na każdy kolejny średnio 6,5 podania rocznie. Na tej podstawie wyznaczono roczny koszt terapii benralizumabem w okresie dwuletniej terapii (*ChPL Fasenra, MZ 20/04/2023*).

W przypadku dupilumabu stosowanego u pacjentów z ciężką astmą, stosujących kortykosteroidy doustne, lub pacjentów z ciężką astmą i współistniejącym, umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, lub dorosłych z współistniejącym ciężkim przewlekłym zapaleniem błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa, dawka początkowa to 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg), a następnie dawka 300 mg co dwa tygodnie, podawane we wstrzyknięciach podskórnych. Oznacza to, że na pierwszy rok leczenia przypada 27 podań po 300 mg leku Dupixent, natomiast na każdy kolejny 26 podań rocznie po 300 mg. Dla wszystkich innych pacjentów, dawka początkowa to 400 mg (dwa wstrzyknięcia po 200 mg), a następnie dawka 200 mg co dwa tygodnie, podawane we wstrzyknięciach podskórnych.

Co oznacza, że na pierwszy rok leczenia przypada 27 podań po 200 mg leku Dupixent, natomiast na każdy kolejny 26 podań rocznie po 200 mg (*ChPL Dupixent, MZ 20/04/2023*).

Upraszczając zgodnie z *ChPL Dupixent* dawkę 300 mg otrzymują chorzy z astmą ciężką którzy stosują doustne kortykosteroidy z równoczesnym współwystępowaniem alergii (tj. z liczbą eozynofilii ≥ 150 $\text{kk}/\mu\text{l}$), natomiast pozostali pacjenci otrzymują dawkę 200 mg. Udziały chorych z astmą ciężką, którzy otrzymują dupilumab w dawce 300 mg oraz w dawce 200 mg oszacowano korzystając z danych epidemiologicznych: *Denton 2021* oraz *Rabe 2022*. Udział chorych na astmę ciężką, którzy przyjmują doustne kortykosteroidy zaczerpnięto z międzynarodowego rejestru chorych na astmę ciężką ISAR (*International Severe Asthma Registry*). W populacji 1 097 chorych na ciężką astmę doustne glikokortykosteroidy stosuje 46% pacjentów (*Denton 2021*). Natomiast udział pacjentów na astmę ciężką ze współwystępującą alergią przyjęto na podstawie charakterystyki pacjentów z badania klinicznego QUEST dla dupilumabu, w którym populację docelową stanowili chorzy na niekontrolowaną umiarkowaną do ciężkiej astmą z liczbą eozynofilii ≥ 150 $\text{kk}/\mu\text{l}$ oraz/lub $\geq \text{FeNo } 20$ ppb. W podgrupie chorych z niekontrolowaną umiarkowaną do ciężkiej astmą z liczbą eozynofilii ≥ 150 $\text{kk}/\mu\text{l}$ ($n = 1\ 358$) jednocześnie astmę alergiczną miało ($n = 780$) 57% pacjentów, u pozostałych 43% chorych nie stwierdzono astmy alergiczej (*Rabe 2022*). Znając dane epidemiologiczne dotyczące udziału chorych na ciężką astmę niestosujących OCS (tj. 54%) z międzynarodowego rejestru ISAR oraz odsetek pacjentów chorych na ciężką astmę z liczbą eozynofilii ≥ 150 $\text{kk}/\mu\text{l}$, ale bez alergii (tj. 43%) oszacowano średni udział pacjentów kwalifikujących się do stosowania dupilumabu w dawce 200 mg: 23% ($54\% \times 43\%$). Na tej podstawie, koszt terapii dupilumabem w analizie podstawowej obliczono jako średni ważony koszt terapii w dawkach 200 mg i 300 mg, ważony udziałami poszczególnych dawek (odpowiednio 23% i 77%).

Zbiorcze zestawienie danych dotyczących dawkowania leków biologicznych dostępnych w ramach programu lekowego leczenia ciężkiej astmy przyjętych w analizie podstawowej zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 27. Roczny koszt leków biologicznych (analiza podstawowa).

Lata od rozpoczęcia leczenia	Koszt leku za mg	Dawkowanie	Liczba zużytych mg / rok	Roczny koszt terapii
Omalizumab				
1. rok terapii od 2. roku terapii	8,86 zł/mg	511,2 mg /4 tyg.	6 645 mg	58 861,52 zł
Mepolizumab				

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Lata od rozpoczęcia leczenia	Koszt leku za mg	Dawkowanie	Liczba zużytych mg / rok	Roczny koszt terapii
1. rok terapii od 2. roku terapii	28,51 zł/mg	100 mg/ 4 tyg.	1 300 mg	36 582,08 zł
Benralizumab				
1. rok terapii od 2. roku terapii	238,71 zł/mg	3. pierwsze podania: 30 mg/ 4 tyg. od 4. podania: 30 mg/ 8 tyg. 30 mg/ 8 tyg.	240 mg 195 mg	57 290,37 zł 46 548,43 zł
Dupilumab 300 mg¹				
1. rok terapii od 2. roku terapii	5,97 zł/mg	dawka początkowa: 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg), a następnie 300 mg / 2 tyg. 300 mg/ 2 tyg.	8 100 mg 7 800 mg	48 327,01 zł 46 537,12 zł
Dupilumab 200 mg¹				
1. rok terapii od 2. roku terapii	7,69 zł/mg	dawka początkowa: 200 mg (dwa wstrzyknięcia po 200 mg), a następnie 200 mg / 2 tyg. 200 mg/ 2 tyg.	5 400 mg 5 200 mg	41 536,52 zł 39 998,13 zł
Dupilumab 200/300 mg				
1. rok terapii od 2. roku terapii	300 mg/200 ,g: 5,97 zł/mg / 7,69 zł/mg	Zgodnie z ChPL Dupixent Udziały terapii 200 mg/300 mg: 23%/77%	7 479 7 202	46 766,30 zł 45 034,21 zł

¹ testowano w ramach analizy wrażliwości (Rozdział 7.2)

Koszt leków biologicznych uwzględniono wyłącznie w analizie minimalizacji kosztów porównującej terapię tezepelumabem z lekami biologicznymi (mepolizumab, omalizumab, benralizumab, dupilumab).

5.4.1.3 Koszt podania leków biologicznych w programie

Podobnie jak lek TEZSPIRE™ (tezepelumab), produkty lecznicze Fasentra (benralizumab), Dupixent (dupilumab), Nucala (mepolizumab) i Xolair (omalizumab) są podawane w formie podskórnej.

Zgodnie ze Stanowiskiem Polskiego Towarzystwa Alergologicznego dotyczącego diagnostyki i terapii ciężkich postaci astmy oskrzelowej leki biologiczne w ramach programu lekowego leczenia astmy ciężkiej podawane są w procedurze ambulatoryjnej lub w ramach jednodniowej hospitalizacji (*Kupczyk 2018*). W związku z pandemią COVID-19 wprowadzono modyfikacje w programie leczenia astmy ciężkiej, które dopuściły stosowanie leków w warunkach domowych, zgodnie z przyjętymi zasadami monitoringu pacjentów. Średni koszt świadczenia związanego z wydaniem leków do domu zaczerpnięto z opracowania dotyczącego programu B.44 pod redakcją prof. dr hab. n. med. Kariny Jahnz-Różyk (*Jahnz-Różyk 2021*). Udział procedur związanych z podaniem leków stosowanych w ramach programu lekowego w warunkach domowych wynosi 4%. Udziały pozostałych procedur związanych z podaniem leków biologicznych tj. „Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” oraz „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” wyznaczono w oparciu o dane NFZ za IV kwartał 2022 roku (*UR NFZ 8/2023*).

Wycenę punktową świadczeń związanych z podaniem leków biologicznych w programie leczenie tj. świadczenia „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” oraz „Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” przyjęto zgodnie z Zarządzeniem NFZ 69/2023/DGL. Natomiast średni koszt podania leków biologicznych w warunkach domowych w przeliczeniu na jedno podanie leku równy 38,40 zł zaczerpnięto z opracowania *Jahnz-Różyk 2021* – wartość ta została zaktualizowana z uwzględnieniem obecnie obowiązującej wyceny punktów rozliczeniowych dla świadczeń opieki zdrowotnej z zakresu „Leczenie szpitalne - programy lekowe”. Średnie ceny punktów rozliczeniowych dla świadczeń opieki zdrowotnej z zakresu „Leczenie szpitalne - programy lekowe” zaczerpnięto z opublikowanego przez AOTMiT obwieszczenia w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej (*AOTMiT 65/2022*) oraz raportu w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia (*AOTMiT 07/2022*). W wariantcie podstawowym przyjęto Wariant II zaproponowany przez AOTMiT, w którym wycena punktu rozliczeniowego dla świadczeń z zakresu programów lekowych wynosi 1,35 zł.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Tabela 28. Wycena świadczeń powiązanych z realizacją programu lekowego B.44 (NFZ 69/2023/DGL, UR NFZ 8/2023, Jahnz-Różyk 2021, Kupczyk 2018).

Świadczenie	Liczba rozliczonych jednostek	Udział procedur ¹	Wartość punktowa	Cena punktu	Wycena świadczenia
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (kod: 5.08.07.0000003)	14 749	80,23%	486,72	1,35 zł	657,07 zł
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (kod: 5.08.07.0000004)	2 899	15,77%	108,16	1,35 zł	146,02 zł
Podanie leku w domu	-	4,00%	38,4	1,35	51,78 zł
Średni ważony koszt świadczenia związanego z podaniem leków biologicznych w programie lekowym²					552,27 zł

1 Udziały świadczeń 5.08.07.0000003 oraz 5.08.07.0000004 skorygowano proporcjonalnie tak by udział świadczenia „Podania leku w domu” wynosił 4% zgodnie z *Jahnz-Różyk 2021*;

2 Waga: udziały procedur

Uwzględniając wyznaczone udziały poszczególnych form administracji oraz koszty jednostkowe świadczeń (z uwzględnieniem wyceny punktu rozliczeniowego dla świadczeń z zakresu programów lekowych), średni ważony koszt administracji na podanie tezepelumabu, omalizumabu, mepolizumabu, benralizumabu oraz dupilumabu wynosi 552,27 zł.

Roczny koszt podania leków obliczono przy następujących założeniach:

- po 13 podań tezepelumabu oraz mepolizumabu rocznie;
- 8 podań w pierwszym i średnio 6,5 podań benralizumabu w kolejnym roku leczenia;
- 15,2 podań omalizumabu rocznie; liczbę tę wyznaczono w oparciu o rozkład dawkowania omalizumabu przedstawiony w analizie *Kupryś-Lipińska 2016* (zob. 5.4.1.2), 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).
- 26 wizyt rocznie związanych z podaniem dupilumabu.

Tabela 29. Koszty administracji w przeliczeniu na cykl modelu.

Leczenie	Lat od rozpoczęcia leczenia	Koszt administracji na podanie	Liczba podań [rocznie]	Roczny koszt administracji
Tezepelumab	1. rok terapii	552,27 zł	13,0	7 179,51 zł
	od 2. roku terapii			
Omalizumab	1. rok terapii	552,27 zł	15,2	8 400,03 zł
	od 2. roku terapii			
Mepolizumab	1. rok terapii	552,27 zł	13,0	7 179,51 zł

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Leczenie	Lat od rozpoczęcia leczenia	Koszt administracji na podanie	Liczba podań [rocznie]	Roczny koszt administracji
	od 2. roku terapii			
Benralizumab	1. rok terapii	552,27 zł	8,0	4 418,16 zł
	od 2. roku terapii		6,5	3 589,76 zł
Dupilumab	1. rok terapii	552,27 zł	26	14 359,02 zł
	od 2. roku terapii			

Koszt podania mepolizumabu, omalizumabu, benralizumabu oraz dupilumab uwzględniono wyłącznie w analizie minimalizacji kosztów porównującej terapię tezepelumabem z lekami biologicznymi, natomiast koszt podanie tezepelumabu w ramach programu lekowego został uwzględniony zarówno w analizie minimalizacji kosztów jak i w analizie kosztów-użyteczności.

5.4.1.4 Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w programie lekowym

Zakres badań przy kwalifikacji oraz w ramach monitorowania we wnioskowanym programie lekowym jest zbliżony do zapisów aktualnego programu lekowego B.44 (MZ 20/04/2023). W związku z powyższym przyjęto, że roczny ryczałt za diagnostykę w programie lekowym dla tezepelumabu będzie równy rocznemu ryczałtowi w istniejącym programie, wynoszącemu 984,80 pkt (świadczenie „Diagnostyka w programie leczenia chorych z ciężką postacią astmy”, NFZ 69/2023/DGL).

Średnie ceny punktów rozliczeniowych dla świadczeń opieki zdrowotnej z zakresu „Leczenie szpitalne - programy lekowe” zaczerpnięto z opublikowanego przez AOTMiT obwieszczenia w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej (AOTMiT 65/2022) oraz raportu w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia (AOTMiT 07/2022). W wariantcie podstawowym przyjęto Wariant II zaproponowany przez AOTMiT, w którym wycena punktu rozliczeniowego dla świadczeń z zakresu programów lekowych wynosi 1,35 zł.

Roczne koszty diagnostyki podczas leczenia tezepelumabem, omalizumabem, mepolizumabem, benralizumabem oraz dupilumabem podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 30. Koszty związane z diagnostyką oraz monitorowaniem w programie lekowym (NFZ 69/2023/DGL, AOTMiT 07/2022, AOTMiT 65/2022)

Rodzaj terapii	Świadczenie	Wartość punktowa	Cena punktu	Wycena świadczenia
Tezepelumab, omalizumab, mepolizumab, benralizumab, dupilumab	Diagnostyka w ramach programu lekowego	984,80 pkt	1,35 zł	1 329,48 zł

Roczne koszty diagnostyki podczas leczenia w ramach programu lekowego B.44 wynosi 1 329,48 zł.

W analizie przyjęto, że wizyty związane z monitorowaniem leczenia rozliczane są wspólnie z wizytami, w czasie których następuje podanie leku biologicznego. Zgodnie z obowiązującym programem lekowym wizyty kontrolne przeprowadzane są nie rzadziej niż raz na 4 miesiące, natomiast leki biologiczne są podawane w częstszych odstępach, wobec czego przyjęto, że wizyty związane z monitorowaniem terapii odbywają się jednocześnie z wizytami na których podawany jest lek.

Koszt diagnostyki podczas leczenia w ramach programu lekowego mepolizumabem, omalizumabem, benralizumabem oraz dupilumabem został uwzględniony wyłącznie w analizie minimalizacji kosztów porównującej terapię tezepelumabem z lekami biologicznymi, natomiast koszt diagnostyki w ramach programu lekowego z zastosowaniem tezepelumabu został uwzględniony zarówno w analizie minimalizacji kosztów jak i w analizie kosztów-żyteczności.

5.4.2 Koszty leczenia standardowego (SoC)

Koszt leczenia standardowego został uwzględniony w analizie kosztów użyteczności dla porównania tezepelumabu z terapią standardową. W zakresie kosztów leczenia standardowego (SoC) uwzględniono odrębnie dwa rodzaje terapii:

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

Wziewne glikokortykosteroidy oraz długodziałające β 2-mimetyki (ICS+LABA)

W ramach analizy kosztów wykorzystano również udostępnione przez Wnioskodawcę opracowanie danych NFZ dotyczące oceny zużycia zasobów medycznych i kosztów leczenia pacjentów z ciężką astmą

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

oskrzelową w Polsce (*HTA Consulting 2020*). Na jego podstawie oszacowano koszty lekowe SoC (połączenie ICS-LABA), monitorowania astmy w trakcie leczenia SoC. 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),
- u których w ciągu wybranych, następujących po sobie 12 miesięcy w latach 2009-2018 zrealizowano recepty na taką łączną liczbę i wielkość opakowań zawierających:
 - prednizon lub prednizolon – opakowania o kodach EAN: 5909990170715, 5909991356712, 5909990641192, 5909990641185, 5909990405411, 5909990405312, LUB
 - hydrokortyzon – opakowania o kodach EAN: 5909991218140, LUB
 - metyloprednizolon – opakowania o kodach EAN: 5909990683215, 5909990683123, 5909990834501, 5909990835539, 5909990834464, 5909990316618, 5909990316519,

w dawce dobowej nie mniejszej niż:

- 5 mg prednizonu lub prednizolonu,
- 20 mg hydrokortyzonu,
- 4 mg metyloprednizolonu,

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

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, natomiast dopłata pacjenta była równa 135 zł. Oszacowanie to uwzględnia ogólny koszt leków z grupy leków R03 (leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych) według klasyfikacji ATC (z ang. *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System*), grupa ta obejmuje w szczególności wziewne kortykosteroidy (ICS) oraz długodziałające β 2-mimetyki (LABA). Koszt ten również skorygowano o wskaźnik CPI w kategorii „Zdrowie” pomiędzy 2018 a 2021

rokiem (równy 112,0), otrzymując tym samym koszt roczny refundacji 961,93 zł oraz dopłatę pacjenta równą 150,83 zł – wartości te przyjęto w analizie.

Doustne glikokortykosteroidy (OCS)

Koszt leczenia doustnymi glikokortykosteroidami oszacowano na podstawie zużycia OCS z modelu globalnego - zgodnie z danymi w badaniu *SOURCE* 9,4% chorych przyjmowało przewlekle OCS w dawce równej 11,29 mg/ dzień.

Koszty prednizonu oraz prednizolonu (za miligram substancji czynnej) wyznaczono w oparciu o aktualne ceny jednostkowe refundowanych opakowań (*MZ 20/04/2023*), które zważono wielkością sprzedaży poszczególnych opakowań w 2022 roku (*UR NFZ 8/2023*). Wykorzystane dane zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 31. Obliczenie kosztu za miligram substancji czynnej – prednizon/prednizolon (*MZ 20/04/2023*, *UR NFZ 8/2023*).

Substancja czynna	Prezentacja	Zawartość	Koszt z PPP ¹		Koszt z PPP+P ¹		Liczba zrefundowanych ²		Udział w sprzedaży
			opakowanie	mg	opakowanie	mg	opakowań	mg	
Prednizolon	Encorton, 20 tab. a 5 mg	100 mg	5,58 zł	0,056 zł/mg	12,72 zł	0,13 zł/mg	26 668	2 666 800	1,00%
	Predasol, 20 tab. a 20 mg	400 mg	30,83 zł	0,077 zł/mg	35,10 zł	0,09 zł/mg	4 072	1 628 800	0,61%
Prednizon	Encorton, 20 tab. a 1 mg	20 mg	0,00 zł	0,000 zł/mg	8,20 zł	0,41 zł/mg	36 376	727 520	0,27%
	Encorton, 20 tab. a 10 mg	200 mg	8,64 zł	0,043 zł/mg	20,34 zł	0,10 zł/mg	340 955	68 191 000	25,67%
	Encorton, 20 tab. a 20 mg	400 mg	19,41 zł	0,049 zł/mg	27,95 zł	0,07 zł/mg	225 070	90 027 980	33,89%
	Encorton, 100 tab. a 5 mg	500 mg	24,27 zł	0,049 zł/mg	29,60 zł	0,06 zł/mg	164 448	82 224 100	30,96%
	Encorton, 20 tab. a 5 mg	100 mg	2,72 zł	0,027 zł/mg	12,09 zł	0,12 zł/mg	201 482	20 148 245	7,59%
Średni ważony koszt jednostkowy³			0,0457 zł/mg		0,0802 zł/mg				

1 *MZ 20/04/2023*

2 w okresie 01-12.2022 r.

3 waga: liczba sprzedanych mg poszczególnych leków w okresie 01-12.2022 r.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Na podstawie przeprowadzonych obliczeń przyjęto w analizie średnią cenę za miligram OCS równą 0,0457 zł z perspektywy płatnika publicznego oraz 0,0802 zł/mg z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.

5.4.3 Koszty związane z epizodami zaostrzeń

W modelu uwzględniono trzy typy zaostrzeń astmy:

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

Częstotliwość występowania epizodów oraz udziały poszczególnych typów zaostrzeń zaczerpnięto z modelu globalnego. Koszty jednostkowe poszczególnych typów zaostrzeń oszacowano na podstawie zużycia zasobów w trakcie trwania każdego z tych stanów zdrowotnych.

Koszt wizyty w szpitalnym oddziale ratunkowym

Zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie: świadczenia w szpitalnym oddziale ratunkowym oraz w zakresie: świadczenia w izbie przyjęć finansowanie świadczeń udzielanych w SOR odbywa się w oparciu o stawkę ryczału dobowego (R), którego wysokość stanowi suma trzech składowych zgodnie ze wzorem: $R = S + R_s + R_f$, gdzie S to stawka bazowa, R_s to składowa ryczału za strukturę a R_f to składowa ryczału za funkcję (NFZ 125/2022/DSM).

Stawka bazowa i składowa ryczału za strukturę są niezależne od liczby wykonanych świadczeń, natomiast składowa ryczału za funkcję jest określana według poniższego wzoru, z uwzględnieniem liczby pacjentów zakwalifikowanych do odpowiedniej kategorii stanu zdrowia pacjenta, na podstawie wykonanych procedur medycznych określonych w załączniku nr 3 do zarządzenia oraz wag poszczególnych kategorii:

$$R_f = \frac{a}{l_d} \times \sum_{i=1}^b P_i \times W_i,$$

gdzie: a - stawka za punkt (w SOR przyjmuje się wartość 1 zł),

I_d - liczba dni w okresie przyjętym do kalkulacji (do kalkulacji przyjmuje się okres zawierający dane sprawozdawcze z pełnych 12 miesięcy, a w przypadku ich braku, do obliczeń przyjmuje się dane sprawozdawcze z minimum 3 kolejnych miesięcy),

P_i - liczba pacjentów zakwalifikowanych do odpowiedniej kategorii stanu zdrowia pacjenta

W_i - waga odpowiedniej kategorii (Tabela 32).

Przedstawiony sposób kalkulacji składowej ryczałtu oznacza, że udzielenie świadczenia w zakresie SOR jednemu pacjentowi powoduje zwiększenie ryczałtu za funkcję w skali okresu rozliczeniowego o wartość równą wadze odpowiedniej kategorii stanu zdrowia pacjenta. W związku z powyższym, wagi W_i można traktować jako wiarygodne przybliżenie kosztu wizyty na SOR z perspektywy płatnika publicznego. Zakres świadczeń udzielanych pacjentom uprawniający do zakwalifikowania pacjenta do odpowiedniej kategorii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Kategorie stanu zdrowia pacjenta na SOR (NFZ 125/2022/DSM).

Kategoria	Zakres świadczeń udzielanych pacjentom	Waga
I	Ocena stanu pacjenta (triage), podstawowa diagnostyka (badania laboratoryjne- pakiet podstawowy, EKG), porada lekarska, opieka pielęgniarstwa, farmakoterapia	183
II	Rozszerzona diagnostyka (badania laboratoryjne- pakiet dodatkowy, RTG przeglądowe, USG), konsultacja, małe zabiegi	314
III	Rozszerzona diagnostyka obrazowa, monitorowanie podstawowych czynności życiowych, farmakoterapia (dożylna, doszpikowa), mały zabieg operacyjny w trybie ambulatoryjnym, badanie inwazyjne (nakłucie lędźwiowe, nakłucie jam ciała), inne badania dodatkowe	555
IV	Czynności związane z podtrzymaniem funkcji życiowych, rozszerzona diagnostyka, prowadzenie infuzji dożylnych, endoskopia, resuscytacja (ALS z użyciem urządzeń mechanicznych)	1 016
V	Jednodniowa hospitalizacja pacjenta w SOR- monitorowanie funkcji życiowych, rozszerzona diagnostyka obrazowa (angiotomografia, trauma scan, TK w znieczuleniu ogólnym u dzieci)	1 356
VI	Jednodniowa hospitalizacja pacjenta na stanowisku IT- monitorowanie funkcji życiowych pacjenta wg karty wzmożonego nadzoru- stanowiącej odpowiednio załącznik nr 8 i 9 do zarządzenia, monitoring, sztuczna wentylacja, farmakoterapia, dalsza diagnostyka, damage control	2 863

Na podstawie wykazu procedur medycznych wg ICD-9 / świadczeń wykonywanych w szpitalnym oddziale ratunkowym dla danej kategorii stanu pacjenta (załącznik 3 do NFZ 125/2022/DSM) przyjęto, że pacjenci z zaostrzeniem astmy będą najczęściej kwalifikowani do kategorii II, obejmującej m.in. procedurę „99.23. Wstrzyknięcie sterydów” lub kategorii III, obejmującej m.in. procedurę „99.97904. Farmakoterapia dożylna”. W związku z powyższym, w analizie podstawowej do oszacowania kosztu wizyty w SOR przyjęto średnią wartość wag dla kategorii II (314 zł) oraz III (555 zł), równą 434,50 zł.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Koszt wizyty specjalistycznej

Koszt jednostkowy wizyty specjalistycznej, w ramach której możliwe jest przepisanie leków i rozliczenie diagnostyki związanej z leczeniem zaostrzenia astmy, przyjęto na poziomie wyceny świadczenia „W12 Świadczenia specjalistycznego 2-go typu” (kod świadczenia: 5.30.00.0000012) równy 75 pkt z katalogu AOS (NFZ 57/2023/DSOZ). Natomiast zgodnie z załącznikiem 4 zawierającym charakterystykę grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych badanie spirometryczne będzie rozliczany w ramach świadczenia „W11 Świadczenia specjalistycznego 1-go typu” (kod świadczenia: 5.30.00.0000011) z wyceną równą 44 pkt z katalogu AOS (NFZ 57/2023/DSOZ).

Średnie ceny punktów rozliczeniowych dla świadczeń opieki zdrowotnej z zakresu „AOS - wizyty ambulatoryjne” zaczerpnięto z opublikowanego przez AOTMiT obwieszczenia w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej (AOTMiT 65/2022) oraz raportu w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia (AOTMiT 07/2022). W wariantcie podstawowym przyjęto Wariant II zaproponowany przez AOTMiT, w którym wycena punktu rozliczeniowego dla świadczeń z zakresu AOS wynosi 1,54 zł.

Tabela 33. Leczenie zaostrzeń astmy: koszt wizyt specjalistycznych.

Świadczenie	Wartość punktowa	Cena punktu	Wycena świadczenia
W11 Świadczenia specjalistycznego 1-go typu” (kod: 5.30.00.0000011)	44 pkt	1,54 zł	67,76 zł
W12 Świadczenia specjalistycznego 2-go typu” (kod: 5.30.00.0000012)	75 pkt	1,54 zł	115,50 zł

Oszacowany koszt wizyt specjalistycznych wyniósł 67,76 zł oraz 115,50 zł.

Koszt porady z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej

Średni koszt porady z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej w analizie podstawowej oszacowano zgodnie z metodologią przyjętą w raporcie EY 2017, obliczając – na podstawie danych NFZ – stosunek kosztu kapitacji w świadczeniach lekarza POZ ogółem do liczby porad lekarza udzielonych w ramach kapitacji ogółem. Ogólny koszt kapitacji oszacowano jako iloczyn obowiązującej kapitacyjnej stawki rocznej (191,88 zł; NFZ 3/2023/DSOZ) oraz liczby osób objętych opieką lekarza podstawowej opieki zdrowotnej (32,2 mln osób wg UR NFZ 8/2023), natomiast liczbę udzielonych porad przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej zaczerpnięto z UR NFZ 8/2023 (119,2 mln w 2022 r.). Oszacowana na tej podstawie średnia wartość porady POZ wynosi 51,88 zł (zob. Tabela 34).

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Tabela 34. Średni koszt porady lekarza POZ

Źródło	Parametr	Wartość
NFZ 3/2023/DSOZ	Świadczenia lekarza POZ – stawka kapitacyjną od 01.10.2021 r.	191,88 zł
UR NFZ 8/2023	Liczba osób objętych opieką lekarza podstawowej opieki zdrowotnej uwzględniająca czynniki mające wpływ na wysokość otrzymywanej stawki kapitacyjnej	32 234 021
UR NFZ 8/2023	Liczba wykonanych porad (udzielone świadczenia) przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej	119 228 310
		51,88 zł
	Średni koszt porady lekarza POZ	(= 191,88 x 32 234 021 / 119 228 310)

Ze względu na fakt, że wizyty u lekarza POZ rozliczane są w ramach stawki kapitacyjnej, której wartość z definicji nie zależy od liczby zrealizowanych wizyt, akceptowalne wydaje się również podejście zakładające zerowy koszt wizyty u lekarza pierwszego kontaktu. Założenie to nie odzwierciedla jednak realnych kosztów finansowania świadczeń jak również faktu, że wzrost liczby wykonanych świadczeń może wpływać na przyszłą wycenę stawki kapitacyjnej.

Koszt hospitalizacji

Koszty szpitalnie przyjęto na poziomie średniej ważonej wartości jednostek hospitalizacji w 2020 roku w grupach JGP:

- D10F Dychawica oskrzelowa < 66 r.ż.
- D10E Dychawica oskrzelowa > 65 r.ż.

jako wagę przyjęto liczbę hospitalizacji dla wskazania obejmującego astmę wg ICD-10 (M32.9, M32.8, M32.1) (<https://statystyki.nfz.gov.pl/>).

Tabela 35. Średnia wycena punktowa hospitalizacji związanej z zaostrzeniem.

Grupa JGP	Mediana czasu pobytu	Liczba hospitalizacji związanych z rozpoznaniem tocznia ICD-10	Średnia wartość jednostek hospitalizacji	
			Liczba	Pkt
D10E Dychawica oskrzelowa > 65 R.Ż.	7 dni	J45.9 Nieokreślona dychawica oskrzelowa	3777	4 183,22
		J45.8 Dychawica oskrzelowa mieszana	766	
		J 45.0 Dychawica oskrzelowa w głównej mierze z przyczyn uczuleniowych	420	
	J45.1 Dychawica oskrzelowa nieuczuleniowa	235		
	4 dni	J45.9 Nieokreślona dychawica oskrzelowa	5 504	2 632,11

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Grupa JGP	Mediana czasu pobytu	Liczba hospitalizacji związanych z rozpoznaniem tocznia ICD-10	Średnia wartość jednostek hospitalizacji	
			Liczba	Pkt
D10F Dychawica oskrzelowa < 66 R.Ż		J45.0 Dychawica oskrzelowa w głównej mierze z przyczyn uczuleniowych	2 403	
		J45.8 Dychawica oskrzelowa mieszana	1 230	
		J45.1 Dychawica oskrzelowa nieuczuleniowa	716	
		Średnia wartość jednostek hospitalizacji	3 167,80 pkt/pobyt ¹	

¹ średni ważony koszt hospitalizacji (waga: liczba hospitalizacji).

Oszacowana na podstawie danych ze *Statystyk NFZ* średnia wycena punktowa hospitalizacji pacjenta z astmą, u którego wystąpiło zaostrzenie wynosi 3 167,80 punktów – jest on niezależny od długości hospitalizacji, natomiast średnia wycena punktowa hospitalizacji w przeliczeniu na osobodzień wyniosła 629,02 pkt/dzień.

Średnie ceny punktów rozliczeniowych dla świadczeń opieki zdrowotnej z zakresu „SZP - wartości hospitalizacji do grup JGP” zaczerpnięto z opublikowanego przez AOTMiT obwieszczenia w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej (*AOTMiT 65/2022*) oraz raportu w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia (*AOTMiT 07/2022*). W wariantie podstawowym przyjęto Wariant II zaproponowany przez AOTMiT, w którym wycena punktu rozliczeniowego dla świadczeń z zakresu hospitalizacji do grup JGP wynosi 1,59 zł.

Tabela 36. Średnia wartość hospitalizacji związanej z zaostrzeniem.

Świadczenie	Wartość punktowa	Cena punktu	Wycena świadczenia
Średnia wartość jednostek hospitalizacji	3 167,80 pkt	1,59 zł	5 036,80 zł

Mając na uwadze, że w warunkach polskich jednostką rozliczeniową w systemie JGP stanowi łączny pobyt (do określonego limitu) w szpitalu, w analizie podstawowej przyjęto koszt hospitalizacji w wysokości 5 036,80 zł niezależnie od liczby dni pobytu na oddziale.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kosztów jednostkowych świadczeń wykorzystywanych do oszacowania kosztu epizodów zaostrzeń.

Tabela 37. Zestawienie kosztów jednostkowych wykorzystanych w analizie kosztów

Kategoria kosztów	Koszt	Źródło
Wizyta w szpitalnym oddziale ratunkowym	434,50 zł	NFZ 125/2022/DSM

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Kategoria kosztów	Koszt	Źródło
Wizyta specjalistyczna W11 Świadczenia specjalistycznego 1-go typu" (kod: 5.30.00.0000011)	67,76 zł	NFZ 57/2023/DSOZ, AOTMiT 65/2022, AOTMiT 07/2022
Wizyta specjalistyczna W12 Świadczenia specjalistycznego 2-go typu" (kod: 5.30.00.0000012)	115,50 zł	
Porada z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej	51,88 zł	EY 2017, NFZ 3/2023/DSOZ, UR NFZ 8/2023
Hospitalizacja	5 036,80 zł	https://statystyki.nfz.gov.pl/ , AOTMiT 65/2022, AOTMiT 07/2022

Powyższe koszty jednostkowe wykorzystano w modelu do wyznaczenia kosztu wystąpienia epizodu zaostżenia, naliczając je w przypadku wystąpienia epizodu, proporcjonalnie do liczby i udziałów poszczególnych typów zaostżeń. Przykładowo jednostkowy koszt zaostżenia wymagającego wizyty na oddziale ratunkowym jest równy sumie kosztu wizyty na oddziale ratunkowym oraz sumie iloczynów kosztów jednostkowych świadczeń i ich częstotliwości.

Tabela 38. Dane dotyczące częstotliwości oraz podziału na kategorie zaostżeń choroby.

Rodzaj zaostżenia	Kategoria kosztów	Zużycie zasobów (na tydzień)	Koszt jednostkowy
Wymagające podania doustnych glikokortykosteroidów	Porada z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej	1,37	51,88 zł
	Wizyta specjalistyczna W11 Świadczenia specjalistycznego 1-go typu" (kod: 5.30.00.0000011)	0,29	67,76 zł
	Wizyta specjalistyczna W12 Świadczenia specjalistycznego 2-go typu" (kod: 5.30.00.0000012)	0,34	115,50 zł
Prowadzące do wizyty na oddziale ratunkowym	Wizyta w szpitalnym oddziale ratunkowym	Jednorazowo na zaostżenie	434,50 zł
	Porada z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej	1,37	51,88 zł
	Wizyta specjalistyczna W11 Świadczenia specjalistycznego 1-go typu" (kod: 5.30.00.0000011)	0,29	67,76 zł
	Wizyta specjalistyczna W12 Świadczenia specjalistycznego 2-go typu" (kod: 5.30.00.0000012)	0,34	115,50 zł
Prowadzące do hospitalizacji pacjenta	Hospitalizacja	Jednorazowo na zaostżenie	5 036,80 zł/pobyt
	Porada z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej	0,59	51,88 zł
	Wizyta specjalistyczna W11 Świadczenia specjalistycznego 1-go typu" (kod: 5.30.00.0000011)	0,46	67,76 zł

Rodzaj zaostrenia	Kategoria kosztów	Zużycie zasobów (na tydzień)	Koszt jednostkowy
	Wizyta specjalistyczna W12 Świadczenia specjalistycznego 2-go typu” (kod: 5.30.00.0000012)	1,76	115,50 zł

Średnie koszty zaostrenia w zależności od rodzaju zaostrenia, obliczony w przeliczeniu na 4-tygodniowy cykl w oparciu o przedstawione koszty jednostkowe i zużycie zasobów, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39. Koszt leczenia zaostreń.

Rodzaj zaostrenia	Koszt zaostrenia
Wymagające podania doustnych glikokortykosteroidów	519,98 zł
Prowadzące do wizyty na oddziale ratunkowym	954,48 zł
Prowadzące do hospitalizacji pacjenta	6 097,04 zł

5.4.4 Koszty zdarzeń niepożądanych związanych z przewlekłym stosowaniem doustnych glikokortykosteroidów (OCS)

Przewlekłe stosowanie doustnych glikokortykosteroidów prowadzi u części pacjentów do wykształcenia u nich długotrwałych skutków ubocznych, takich jak np. osteoporoza, cukrzyca czy choroby sercowe. Wiążą się one z wysokimi kosztami, które generowane są w trakcie całego życia pacjenta, co uzasadnia ich uwzględnienie w ramach odrębnej kategorii kosztowej w analizie.

Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z przewlekłym przyjmowaniem doustnych glikokortykosteroidów zostały zaczerpnięte z analizy ekonomicznej dla leku Fasenra (AE Fasenra 2021). Autorzy modelu globalnego dla benralizumabu przeprowadzili szczegółowe oszacowanie kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego w tej kategorii kosztów, w oparciu o dane dotyczące zużycia zasobów dostarczone przez instytut OPRI (*Observational & Pragmatic Research Institute*, publikacja Voorham 2019) którego nie odtwarzano na potrzeby adaptacji modelu do warunków polskiego systemu ochrony zdrowia. Zamiast tego autorzy modelu globalnego, na podstawie dostarczonych polskich wycen leków i świadczeń (POZ, wizyty ambulatoryjne oraz koszty hospitalizacji) dokonali przeliczenia rocznych kosztów poszczególnych jednostek chorobowych na warunki polskie. Przeprowadzone oszacowanie przypisuje różne koszty w poszczególnych grupach pacjentów, kategoryzowanych według przyjmowanej dziennej dawki glikokortykosteroidów. W poniższej tabeli przedstawiono roczne koszty poszczególnych jednostek chorobowych ze względu na przyjmowaną dzienną dawkę doustnych kortykosteroidów oszacowane w analizę ekonomiczną dla leku Fasenra (dane aktualne na 2020 r.).

Tabela 40. Roczne koszty poszczególnych jednostek chorobowych ze względu na przyjmowaną dzienną dawkę doustnych kortykosteroidów w 2020 r. (AE Fasenra 2021).

Jednostka chorobowa	0 mg (brak OCS)	0-0,5 mg	0,5-2,5 mg	2,5-5,0 mg	5,0-7,5 mg	7,5 mg-15,0 mg	>15,0 mg
Cukrzyca typu 2	477,51 zł	603,56 zł	474,88 zł	584,83 zł	897,83 zł	510,27 zł	3 024,15 zł
Osteoporoza	394,22 zł	360,33 zł	440,55 zł	786,29 zł	805,56 zł	822,17 zł	1 132,13 zł
Jaskra	237,82 zł	212,70 zł	255,63 zł	263,13 zł	355,78 zł	231,74 zł	224,22 zł
Zaćma	499,35 zł	610,83 zł	677,72 zł	1 072,51 zł	1 221,01 zł	829,49 zł	951,24 zł
Zawał mięśnia sercowego	1 428,00 zł	1 534,58 zł	1 306,62 zł	1 799,22 zł	2 699,71 zł	1 095,52 zł	3 979,10 zł
Niewydolność serca	1 127,65 zł	1 259,85 zł	1 308,27 zł	1 578,53 zł	1 958,92 zł	1 304,67 zł	1 245,47 zł
Udar naczyniowy mózgu	1 495,45 zł	1 692,32 zł	1 635,88 zł	2 179,90 zł	2 245,11 zł	1 558,15 zł	1 439,01 zł

Jednostka chorobowa	0 mg (brak OCS)	0-0,5 mg	0,5-2,5 mg	2,5-5,0 mg	5,0-7,5 mg	7,5 mg-15,0 mg	>15,0 mg
Zaburzenie czynności nerek	1 359,49 zł	1 824,66 zł	1 788,35 zł	1 839,39 zł	2 341,27 zł	2 096,42 zł	3 838,32 zł
Wrzód trawienny	296,11 zł	256,76 zł	309,23 zł	380,01 zł	546,90 zł	439,31 zł	1 052,41 zł
Zapalenie płuc	212,24 zł	208,04 zł	310,44 zł	552,06 zł	561,18 zł	622,57 zł	1 232,89 zł

Koszty przedstawione w powyższej tabeli zostały skorygowane o wskaźnik CPI w kategorii „Zdrowie” w latach 2021-2022 (równy 110,6%). W poniższej tabeli przedstawiono zaktualizowane koszty poszczególnych jednostek chorobowych ze względu na przyjmowaną dzienną dawkę doustnych kortykosteroidów, wykorzystane w niniejszej analizie.

Tabela 41. Aktualne roczne koszty poszczególnych jednostek chorobowych ze względu na przyjmowaną dzienną dawkę doustnych kortykosteroidów.

Jednostka chorobowa	0 mg (brak OCS)	0-0,5 mg	0,5-2,5 mg	2,5-5,0 mg	5,0-7,5 mg	7,5 mg-15,0 mg	>15,0 mg
Cukrzyca typu 2	528,29 zł	667,74 zł	525,38 zł	647,02 zł	993,31 zł	564,53 zł	3 345,75 zł
Osteoporoza	436,14 zł	398,65 zł	487,40 zł	869,91 zł	891,23 zł	909,60 zł	1 252,52 zł
Jaskra	263,11 zł	235,32 zł	282,81 zł	291,11 zł	393,61 zł	256,38 zł	248,06 zł
Zaćma	552,45 zł	675,79 zł	749,79 zł	1 186,56 zł	1 350,86 zł	917,70 zł	1 052,40 zł
Zawał mięśnia sercowego	1 579,86 zł	1 697,77 zł	1 445,57 zł	1 990,55 zł	2 986,81 zł	1 212,02 zł	4 402,25 zł
Niewydolność serca	1 247,57 zł	1 393,83 zł	1 447,40 zł	1 746,40 zł	2 167,24 zł	1 443,41 zł	1 377,92 zł
Udar naczyniowy mózgu	1 654,48 zł	1 872,29 zł	1 809,84 zł	2 411,72 zł	2 483,86 zł	1 723,85 zł	1 592,04 zł
Zaburzenie czynności nerek	1 504,06 zł	2 018,70 zł	1 978,53 zł	2 035,00 zł	2 590,25 zł	2 319,36 zł	4 246,50 zł
Wrzód trawienny	327,60 zł	284,06 zł	342,11 zł	420,42 zł	605,06 zł	486,03 zł	1 164,33 zł
Zapalenie płuc	234,81 zł	230,16 zł	343,45 zł	610,77 zł	620,86 zł	688,78 zł	1 364,00 zł

W poniższej tabeli przedstawiono koszty poszczególnych jednostek chorobowych ze względu na przyjmowaną dawkę OCS w przeliczeniu na 28-dniowy cykl leczenia.

Tabela 42. Koszty poszczególnych jednostek chorobowych ze względu na przyjmowaną dzienną dawkę doustnych kortykosteroidów w przeliczeniu na cykl.

Jednostka chorobowa	0 mg (brak OCS)	0-0,5 mg	0,5-2,5 mg	2,5-5,0 mg	5,0-7,5 mg	7,5 mg-15,0 mg	>15,0 mg
Cukrzyca typu 2	40,64 zł	51,36 zł	40,41 zł	49,77 zł	76,41 zł	43,43 zł	257,37 zł
Osteoporoza	33,55 zł	30,67 zł	37,49 zł	66,92 zł	68,56 zł	69,97 zł	96,35 zł
Jaskra	20,24 zł	18,10 zł	21,75 zł	22,39 zł	30,28 zł	19,72 zł	19,08 zł

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Jednostka chorobowa	0 mg (brak OCS)	0-0,5 mg	0,5-2,5 mg	2,5-5,0 mg	5,0-7,5 mg	7,5 mg-15,0 mg	>15,0 mg
Zaćma	42,50 zł	51,98 zł	57,68 zł	91,27 zł	103,91 zł	70,59 zł	80,95 zł
Zawał mięśnia sercowego	121,53 zł	130,60 zł	111,20 zł	153,12 zł	229,75 zł	93,23 zł	338,63 zł
Niewydolność serca	95,97 zł	107,22 zł	111,34 zł	134,34 zł	166,71 zł	111,03 zł	105,99 zł
Udar naczyniowy mózgu	127,27 zł	144,02 zł	139,22 zł	185,52 zł	191,07 zł	132,60 zł	122,46 zł
Zaburzenie czynności nerek	115,70 zł	155,28 zł	152,19 zł	156,54 zł	199,25 zł	178,41 zł	326,65 zł
Wrzód trawienny	25,20 zł	21,85 zł	26,32 zł	32,34 zł	46,54 zł	37,39 zł	89,56 zł
Zapalenie płuc	18,06 zł	17,70 zł	26,42 zł	46,98 zł	47,76 zł	52,98 zł	104,92 zł

Koszty te naliczono u chorych, u których wystąpiło dane powikłanie (częstość występowania poszczególnych powikłań zależnie od dawki OCS omówiono w Rozdziale 5.2.6).

5.4.5 Koszty stanów zdrowia

W analizę uwzględniono również koszty związane z następującymi stanami zdrowia:

- astma kontrolowana;
- astma niekontrolowana.

W poniższej tabeli przedstawiono zużycie zasobów w tych stanach zaczerpnięte z modelu globalnego oraz koszty jednostkowe (opis kosztów jednostkowych przedstawiono w Rozdziale 5.4.3.).

Tabela 43. Podsumowanie kosztów stanu zdrowia: astma kontrolowana i astma niekontrolowana.

Kategoria kosztowa	Zużycie zasobów na tydzień		Koszt jednostkowy	Koszty stanów zdrowia na tydzień	
	Astma kontrolowana	Astma niekontrolowana		Astma kontrolowana	Astma niekontrolowana
Porada z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej	0,031	0,140	51,88 zł	1,61 zł	7,26 zł
Wizyta specjalistyczna W11 Świadczenia specjalistycznego 1-go typu" (kod: 5.30.00.0000011)	0,026	0,049	67,76 zł	1,76 zł	3,32 zł
Wizyta specjalistyczna W12 Świadczenia specjalistycznego 2-go typu" (kod: 5.30.00.0000012)	0,016	0,094	115,50 zł	1,85 zł	10,86 zł
Odczulanie astmy	0,0046	0,0087	5 036,80 zł	23,17 zł	43,82 zł
łącznie na tydzień				28,39 zł	65,26 zł
łącznie na cykl¹				113,55 zł	261,04 zł

¹ – 4 tygodnie

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

łączny 4-tygodniowy koszt stanu zdrowia „astma kontrolowana” wynosi 113,55 zł, a „astma niekontrolowana” jest równy 261,04 zł.

6 Walidacja modelu

6.1 Walidacja wewnętrzna modelu

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

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

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

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

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 9 (str. 104).

6.2 Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania tezepelumabu w rozważanym problemie zdrowotnym (Rozdział 12.2, str. 144). Do wyników przeglądu włączono trzy analizy (*CADTH 2023*, *ICER 2023*, *NICE 2023*). Porównania ich wyników z wynikami otrzymanymi w niniejszej analizie dokonano w dyskusji (Rozdział 10, str. 110).

6.3 Walidacja zewnętrzna

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

7 Zestawienie parametrów modelu

7.1 Analiza podstawowa

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

Tabela 44. Zestawienie parametrów modelu – analiza podstawowa.

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Charakterystyki wejściowe kohorty pacjentów		
Średni wiek pacjenta	49,53 lat	<i>NAVIGATOR + SOURCE</i>
Odsetek mężczyzn	0,367	<i>NAVIGATOR + SOURCE</i>
Udział pacjentów przyjmujących przewlekle OCS	0,130	<i>NAVIGATOR</i>
Wejściowa dawka OCS (mg/dzień)	10,66	<i>SOURCE</i>
Parametry dotyczące efektywności klinicznej i redukcji zużycia zasobów		
Prawdopodobieństwo przejścia	Zmienna w formie tabelarycznej (Tabela 4, str. 36)	Badanie <i>NAVIGATOR</i>
Częstotliwości zaostrzeń choroby	Zmienna w formie tabelarycznej (Tabela 5, str. 38)	Badanie <i>NAVIGATOR</i>

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Czas trwania epizodów zaostrzeń astmy	Zmienna w formie tabelarycznej (Tabela 6, str. 39)	Badanie <i>NAVIGATOR i SOURCE</i>
Częstotliwość redukcji dawki OCS	Zmienna w formie tabelarycznej (Tabela 7, str. 40)	Model globalny
Prawdopodobieństwo wystąpienia redukcji dawki OCS	Zmienna w formie tabelarycznej (Tabela 8, str. 41)	Badanie <i>SOURCE</i>
Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia biologicznego	Zmienna w formie tabelarycznej (Tabela 9, str. 42)	Badanie <i>NAVIGATOR</i>
Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z przewlekłym przyjmowaniem OCS	Zmienna w formie tabelarycznej (Tabela 9, str. 42)	<i>Badanie OPRI</i>
Śmiertelność związana z astmą	Zmienna w formie tabelarycznej (Tabela 11, str. 47)	Na podst. <i>NICE TA278, Watson 2007, de Vries 2010</i>
Śmiertelność w populacji ogólnej	Zmienna w formie tabelarycznej (Tabela 79, str. 157)	<i>GUS 2020</i>
Użyteczności		
Użyteczności stanów zdrowia	Zmienna w formie tabelarycznej (Tabela 16, str. 57)	<i>NAVIGATOR, SOURCE</i>
Obniżenia użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych	Zmienna w formie tabelarycznej (Tabela 18, str. 59)	<i>Sullivan 2011</i>
Parametry kosztowe		
Cena zbytu netto za opakowanie TEZSPIRE™ (210 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce)	██████ zł	Zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją
Efektywna cena opakowanie TEZSPIRE™ (210 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) z uwzględnieniem proponowanego RSS	██████ zł	Zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją
Koszt podania leku biologicznego w ramach PL. B.44	552,27 zł	Obliczenia własne na podstawie <i>NFZ 69/2023/DGL, UR NFZ 8/2023; AOTMiT 65/2022, AOTMiT 07/2022</i>
Koszt diagnostyki / monitorowania w programie lekowym	1 329,48 zł/rok	<i>NFZ 69/2023/DGL; AOTMiT 65/2022, AOTMiT 07/2022</i>
Koszt jednostkowy substancji czynnej mepolizumab	28,51 zł/mg	<i>DGL 01/03/2023, UR NFZ 8/2023</i>
Koszt jednostkowy substancji czynnej omalizumab	8,86 zł/mg	Przetargi z 2023 r. (https://platformazakupowa.pl)
Koszt jednostkowy substancji czynnej benralizumab	238,71 zł/mg	Przetargi z 2023 r. (https://platformazakupowa.pl)
Koszt jednostkowy substancji czynnej dupilumab (opak. 300 mg)	5,97 zł/mg	Przetargi z 2023 r. (https://platformazakupowa.pl)
Koszt jednostkowy substancji czynnej dupilumab (opak. 200 mg)	7,69 zł/mg	Przetargi z 2023 r. (https://platformazakupowa.pl)

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Dawkowanie leku TEZSPIRE™	Wstrzyknięcie podskórne 210 mg w odstępach co 4 tygodnie	ChPL TEZSPIRE™
Zużycie omalizumabu	511,2 mg/4 tyg.	Jahnz-Rózyk 2018, Jahnz-Rózyk 2015a
Zużycie mepolizumabu	100 mg/4 tyg.	MZ 20/04/2023, ChPL Nucala
Zużycie benralizumabu	30 mg/ 4 tyg.- dla pierwszych trzech podań, a następnie 30 mg/8 tyg.	MZ 20/04/2023, ChPL Fasenna
Zużycie dupilumabu	Dawka początkowa: 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg), a następnie 300 mg / 2 tyg. lub Dawka początkowa: 200 mg (dwa wstrzyknięcia po 200 mg), a następnie 200 mg / 2 tyg.	ChPL Dupixent
Udział pacjentów stosujących dupilumab w dawce 200 mg	■%	Rabe 2022, Denton 2021
Koszt jednostkowy OCS	PPP: 0,0457 zł/mg PPP+P: 0,0802 zł/mg	Obliczenia własne na podstawie : MZ 20/04/2023, UR NFZ 8/2023
Koszt standardowej terapii (ICS + LABA)	PPP: 961,93 zł/rok PPP+P: 1 112,76 zł/rok	HTA Consulting 2020, aktualizacja o wartość wskaźnika CPI
Koszt epizodu zaostrzenia astmy	Zmienna w formie tabelarycznej (Tabela 39, str. 83)	Obliczenia własne na podstawie EY 2017, portalu statystyki.nfz.pl oraz NFZ 125/2022/DSM, NFZ 57/2023/DSOZ, AOTMiT 65/2022, AOTMiT 07/2022, NFZ 3/2023/DSOZ, UR NFZ 8/2023
Koszty schorzeń i zdarzeń niepożądanych związanych z przewlekłym stosowaniem OCS	Zmienna w formie tabelarycznej (Tabela 42, str. 85))	Obliczenia własne na podstawie AE Fasenna 2021
Koszt stanu zdrowia „Astma kontrolowana”, „Astma niekontrolowana”	Zmienna w formie tabelarycznej (Tabela 43 str. 86)	Obliczenia własne na podstawie EY 2017, portalu statystyki.nfz.pl oraz NFZ 125/2022/DSM, NFZ 57/2023/DSOZ, AOTMiT 65/2022, AOTMiT 07/2022, NFZ 3/2023/DSOZ, UR NFZ 8/2023 oraz danych klinicznych z modelu globalnego
Parametry ogólne		
Horyzont czasowy modelu	CUA: Dożywni (60 lat) CMA: 2 lata	Założenie własne
Perspektywa kosztowa	CMA: płatnika publicznego (PPP) CUA: płatnika publicznego (PPP), płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)	Założenie własne
Długość cyklu modelu	4 tygodnie (28 dni)	Założenie własne

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Roczna stopa dyskontowania (koszty)	CUA: 5,0% CMA: 5,0% w drugim roku horyzontu czasowego	AOTMiT 2016
Roczna stopa dyskontowania (efekty)	CUA: 3,5% CMA: nd	AOTMiT 2016

7.2 Deterministyczna analiza wrażliwości (CMA)

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości przetestowano wpływ zmian wartości parametrów wejściowych oraz kluczowych założeń analizy minimalizacji kosztów na otrzymane rezultaty w postaci wydatków całkowitych porównywanych terapii.

Scenariusze analizy wrażliwości przedstawia poniższa tabela.

Tabela 45. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości (CMA).

Nr	Wariant	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz/Uzasadnienie
I	Horyzont czasowy analizy – pierwszy rok leczenia	24 miesiące (1.+2. rok leczenia)	12 miesięcy (1. rok leczenia)	Ocena kosztów terapii uwzględniająca różnice w dawkowaniu w fazie inicjacji leczenia i fazie leczenia podtrzymującego.
II	Horyzont czasowy analizy – drugi rok leczenia	24 miesiące (1.+2. rok leczenia)	12 miesięcy (2. rok leczenia)	Ocena kosztów terapii uwzględniająca różnice w dawkowaniu w fazie inicjacji leczenia i fazie leczenia podtrzymującego.
III	Brak dyskontowania kosztów w drugim roku leczenia	Koszty: 5%	Koszty: 0%	Na podstawie wytycznych AOTMiT 2016
IV	Dawkowanie omalizumabu-min	511,2 mg	438,9 mg	Ocena wpływu alternatywnego dawkowanie omalizumabu na wynik analizy minimalizacji kosztów. Ze względu na niską liczebność badanej próby jak również fakt, że dane pochodziły z pojedynczego ośrodka, średnią dawkę z badania <i>Kupryś-Lipińska 2016</i> przetestowano w ramach analizy wrażliwości.
V	Dawkowanie omalizumabu-max	511,2 mg	524,48 mg	Ocena wpływu alternatywnego dawkowanie omalizumabu na wynik analizy minimalizacji kosztów. Dane z grupy 252 chorych leczonych w programie lekowym w różnych ośrodkach w Polsce (<i>Jahnz-Różyk 2014</i>)

Nr	Wariant	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz/Uzasadnienie
VI	Min. odsetek pacjentów na dupilumabie 200 mg	Przyjęto, że ■% otrzymuje dawkę początkową 200 mg (dwa wstrzyknięcia po 200 mg), a następnie 200 mg / 2 tyg.	Przyjęto, że 100% pacjentów otrzymuje dawkę początkową 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg), a następnie 300 mg / 2 tyg.	Ocena wpływu alternatywnego dawkowanie dupilumabu zgodnego z <i>ChPL Dupixent</i> na wynik analizy minimalizacji kosztów. Dawkowanie zgodne z <i>ChPL Dupixent</i> dla populacji chorych z ciężką astmą, stosujących kortykosteroidy doustne, lub pacjentów z ciężką astmą i współistniejącym, umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, lub dorosłych z współistniejącym ciężkim przewlekłym zapaleniem błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa
VII	Max. odsetek pacjentów na dupilumabie 200 mg		Przyjęto, że ■% pacjentów otrzymuje dawkę początkową 400 mg (dwa wstrzyknięcia po 200 mg), a następnie 200 mg / 2 tyg.	Ocena wpływu alternatywnego dawkowanie dupilumabu na wynik analizy minimalizacji kosztów Na podstawie wyników przetargu (668307) na zakup dupilumabu z przeznaczeniem na biologiczne leczenie ciężkiej astmy (B.44): <ul style="list-style-type: none"> ▪ udział opakowań 200 mg: ■% (■ szt.) ▪ udział opakowań 300mg: ■% (■ szt.)
VIII	Udziały w ważonym komparatorze- sc. istn.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Omalizumab: ■% ▪ Mepolizumab: ■% ▪ Benralizumab: ■% ▪ Dupilumab: ■% 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Omalizumab: ■% ▪ Mepolizumab: ■% ▪ Benralizumab: ■% ▪ Dupilumab: ■% 	Założenie własne Testowanie wpływu zmiany udziałów komparatorów w koszcie ważonym na wyniki analizy minimalizacji kosztów- jako wagi przyjęto udziały terapii w liczbie leczonych w sc. istniejącym w <i>BIA TEZSPIRE™ 2023</i>
IX	Koszt podania leków biologicznych- wizyta ambulatoryjna	552,27 zł	146,02 zł	Założenie własne – przyjęto, że leki biologiczne są podawane w ramach świadczenia „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (kod: 5.08.07.0000004)”
X	Koszt podania leków biologicznych- hospitalizacja		657,07 zł	Założenie własne – przyjęto, że leki biologiczne są podawane w ramach świadczenia Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (kod: 5.08.07.0000003)
XI	Koszty jednostkowe leków biologicznych: omalizumab	Przetarg: ▪ Omalizumab: 8,86 zł/mg	NFZ: ▪ Omalizumab: 9,16 zł/mg	Ocena wpływu alternatywnej ceny jednostkowej omalizumabu na wynik analizy minimalizacji

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Nr	Wariant	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz/Uzasadnienie
				kosztów- przyjęto cenę z danych sprawozdawczych NFZ
XII	Koszty jednostkowe leków biologicznych: mepolizumab	NFZ: ▪ Mepolizumab: 28,51 zł/mg	Przetarg: ▪ Mepolizumab: 44,23 zł/mg	Ocena wpływu alternatywnej ceny jednostkowej mepolizumabu na wynik analizy minimalizacji kosztów- przyjęto cenę z danych sprawozdawczych NFZ

7.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości (CUA)

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

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

7.4 Scenariuszowa analiza wrażliwości (CUA)

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości przetestowano wpływ zmian wartości parametrów wejściowych oraz kluczowych założeń analizy kosztów użyteczności.

Scenariusze analizy wrażliwości przedstawia poniższa tabela.

Tabela 46. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości (CUA).

Nr	Wariant	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz/Uzasadnienie
I	Koszt podania leków biologicznych- wizyta ambulatoryjna	552,27 zł	146,02 zł	Założenie własne – przyjęto, że leki biologiczne są podawane w ramach świadczenia „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (kod: 5.08.07.0000004)”
II	Koszt podania leków biologicznych- hospitalizacja		657,07 zł	Założenie własne – przyjęto, że leki biologiczne są podawane w ramach świadczenia Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (kod: 5.08.07.0000003)

Nr	Wariant	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz/Uzasadnienie
III	Koszt wizyty POZ	51,88 zł	0 zł	Koszt wizyty POZ rozliczany za pomocą stawki kapitałowej za świadczenia lekarza POZ
IV	Brak dyskontowania kosztów i efektów	Koszty: 5% Efekty: 3,5%	Koszty: 0% Efekty: 0%	Na podstawie wytycznych AOTMiT 2016
V	Dyskontowanie kosztów i efektów na tym samym poziomie	Koszty: 5% Efekty: 5%	Koszty: 0% Efekty: 0%	Na podstawie wytycznych AOTMiT 2016
VI	Nieuwzględnienie wpływu długookresowego stosowania OCS na koszty i użyteczności	Uwzględnienie wpływu długookresowego stosowania OCS na koszty i użyteczności	Nieuwzględnienie wpływu długookresowego stosowania OCS na koszty i użyteczności	Ocena wpływu długookresowego stosowania OCS na wyniki analizy CUA.
VII	Tablice trwania życia z 2021 r.	Uwzględniono tablice trwania życia dla 2019 roku w Polsce	Uwzględniono tablice trwania życia dla 2021 roku w Polsce	Ocena wpływu uwzględnienia tablic trwania życia z 2021 r. (okres pandemii COVID-19) na wyniki CUA
VIII	Wpływ czasu trwania zaostrzenia na koszty i użyteczność	Czas trwania zaostrzenia nie wpływa na koszty związane z zaostrzeniem oraz użyteczność	Czas trwania zaostrzenia wpływa na koszty związane z zaostrzeniem oraz użyteczność	Ocena wpływu czasu trwania zaostrzenia na wyniki analizy CUA
IX	Użyteczności z <i>Lim 2022</i>		Astma kontrolowana: 0,74 Astma niekontrolowana: 0,60 Obniżenie użyteczności w wyniku zaostrzenia: -0,09	Ocena wpływu alternatywnego zestawu użyteczności na wyniki analizy CUA
X	Użyteczności z <i>Lloyd 2007</i>	Zestaw użyteczności z badania <i>NAVIGATOR + SOURCE</i>	Astma bez zaostrzenia: 0,87 Obniżenie użyteczności w trakcie epizodu zaostrzenia: Zaostrzenie wymagające podania OCS: -0,10 Zaostrzenie wymagające wizyty na SOR: -0,10 Zaostrzenie wymagające hospitalizacji: -0,20	Ocena wpływu alternatywnego zestawu użyteczności na wyniki analizy CUA
XI	Śmiertelność związana z astmą z <i>NICE TA565</i>	Śmiertelność związana z astmą z <i>NICE TA278</i>	Śmiertelność związana z astmą z <i>NICE TA565</i>	Alternatywne źródło oszacowania śmiertelności
XII	Populacja ITT badań <i>NAVIGATOR / SOURCE</i>	Podgrupa z ≥3 zaostrzeniami z badań <i>NAVIGATOR / SOURCE</i>	Populacja ITT badań <i>NAVIGATOR / SOURCE</i>	W oparciu o wyniki w łącznej populacji włączonej do badań RCT

8 Wyniki analizy podstawowej

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej:

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

W ramach **analizy minimalizacji kosztów** przeprowadzono porównanie kosztów stosowania tezepelumabu z czterema lekami biologicznymi dostępnymi w programie B.44 (benralizumabem, mepolizumabem, dupilumabem i omalizumabem) oraz uśrednionym komparatorem biologicznym.

W ramach **analizy kosztów użyteczności** przeprowadzono porównanie leku TEZSPIRE™ z terapią standardową (SoC) nieobejmującą stosowania leków biologicznych.

Wszystkie wyniki są podane w przeliczeniu na jednego pacjenta. Część wyników prezentowanych w kolejnych podrozdziałach zaokrąglono, celem zachowania przejrzystości prezentacji. W arkuszu kalkulacyjnym zawierającym model ekonomiczny wszystkie obliczenia przeprowadzono na wartościach niezaokrąglonych.

8.1 Wyniki analizy minimalizacji-kosztów (CMA)

W ramach porównania tezepelumabu z lekami biologicznymi (benralizumabem, mepolizumabem, dupilumabem, omalizumabem) i uśrednionym komparatorem biologicznym (szczegóły dotyczące doboru komparatorów - zob. Rozdział 2.3) w populacji wnioskowanej przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy minimalizacji kosztów w dwuletnim horyzoncie czasowym, w przeliczeniu na jednego pacjenta.

Tabela 47. Wyniki analizy CMA: PPP, z RSS / bez RSS.

	Tezepelumab	Benralizumab	Mepolizumab	Dupilumab	Omalizumab	Komparator uśredniony
Z uwzględnieniem RSS						
Średni koszt	██████████	112 055 zł	88 976 zł	120 286 zł	133 916 zł	112 587 zł

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

	Tezepelumab	Benralizumab	Mepolizumab	Dupilumab	Omalizumab	Komparator uśredniony
Różnica kosztów vs TEZ	-	█	█	█	█	█
TEZ vs komparator	-	█	█	█	█	█
Bez uwzględnienia RSS						
Średni koszt	█	112 055 zł	88 976 zł	120 286 zł	133 916 zł	112 587 zł
Różnica kosztów vs TEZ	-	█	█	█	█	█
TEZ vs komparator	-	█	█	█	█	█

Średni dwuletni koszt leczenia pacjentów z ciężką niekontrolowaną astmą oszacowano na █ zł dla tezepelumabu w wariantcie uwzględniającym proponowany RSS. Koszt leczenia biologicznym uśrednionym komparatorem wynosi 113 tys. zł i jest █ zł w porównaniu do terapii lekiem TEZSPIRE™.

Różnice kosztów terapii tezepelumabem i leków biologicznych mieściły się w zakresie █ zł (vs. omalizumab) do █ zł (vs mepolizumab) w wariantcie uwzględniającym RSS oraz od █ zł (vs. omalizumab) do █ zł (vs. mepolizumab) w wariantcie bez RSS.

W porównaniu uwzględniającym zaproponowany przez Wnioskodawcę RSS tezepelumab █ (tj. w porównaniu z dupilumabem, omalizumabem i komparatorem uśrednionym). Jedynie w przypadku porównania z mepolizumabem, wnioskowana technologia jest bardziej strategią bardziej kosztowną. W przypadku porównania tezepelumabu z benralizumabem koszty obu strategii leczenia są jednakowe.

Szczegółowe zestawienie kosztów dwuletnich, w podziale na poszczególne lata leczenia oraz kategorie kosztów, zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 48. Zestawienie kosztów leczenia chorych z ciężką postacią astmy w programie lekowym.

Rodzaj terapii	Koszty terapii		
	Rok 1	Rok 2 (zdyskontowane)	łącznie (Rok 1+2)
Tezepelumab			
Tezepelumab (bez RSS)	█	█	█
Tezepelumab (z RSS)	█	█	█

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Rodzaj terapii	Koszty terapii		
	Rok 1	Rok 2 (zdyskontowane)	Łącznie (Rok 1+2)
Świadczenia w programie (podanie, ryczałt)	8 509 zł	8 104 zł	16 613 zł
Łącznie (bez RSS)	■	■	■
Łącznie (z RSS)	■	■	■
Omalizumab			
Omalizumab	58 862 zł	56 059 zł	114 920 zł
Świadczenia w programie (podanie, ryczałt)	9 730 zł	9 266 zł	18 996 zł
Łącznie	68 591 zł	65 325 zł	133 916 zł
Mepolizumab			
Mepolizumab	37 064 zł	35 299 zł	72 363 zł
Świadczenia w programie (podanie, ryczałt)	8 509 zł	8 104 zł	16 613 zł
Łącznie	45 573 zł	43 403 zł	88 976 zł
Benralizumab			
Benralizumab	57 290 zł	44 332 zł	101 622 zł
Świadczenia w programie (podanie, ryczałt)	5 748 zł	4 685 zł	10 433 zł
Łącznie	63 038 zł	49 017 zł	112 055 zł
Dupilumab			
Dupilumab	46 766 zł	42 890 zł	89 656 zł
Świadczenia w programie (podanie, ryczałt)	15 689 zł	14 941 zł	30 630 zł
Łącznie	62 455 zł	57 831 zł	120 286 zł
Ważony komparator biologiczny			
Leki biologiczne	50 909 zł	45 145 zł	96 054 zł
Świadczenia w programie (podanie, ryczałt)	8 595 zł	7 938 zł	16 533 zł
Łącznie	59 504 zł	53 083 zł	112 587 zł

8.2 Wyniki analizy kosztów-użyteczności (CUA)

W ramach porównania tezepelumabu z najlepszą terapią standardową (tj. indywidualnym leczeniem objawowym, ustalonym przez specjalistę) w populacji wnioskowanej przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (szczegółowy opis metodyki CUA przedstawiono w Rozdziale 4).

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

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

8.2.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia (w podziale na wyróżnione składowe koszty całkowitego), przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie doży-
wotnym, kolejno przyjmując perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środ-
ków publicznych (PPP; Tabela 49) oraz perspektywę wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorcy
(PPP+P; Tabela 50). Koszty w ramieniu tezepelumabu przedstawiono w wariantach z uwzględnieniem i
bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 49. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia (PPP).

Składowa kosztu całkowitego		Tezepelumab	SoC
Koszty tezepelumabu	Z uwzględnieniem RSS	████████	-
	Bez uwzględnienia RSS	████████	-
Koszty świadczeń w programie lekowym (podanie, ryczałt)		52 966 zł	-
Koszty farmakoterapii w czasie leczenia standardowego (SoC)		13 682 zł	10 732 zł
Koszt OCS		55 zł	76 zł
Koszt farmakoterapii w czasie przyjmowania OCS		127 zł	183 zł
Koszty leczenia zaostrzeń astmy		7 798 zł	23 217 zł
Koszty związane ze stanem zdrowia kontrolowana astma		11 849 zł	6 763 zł
Koszty związane ze stanem zdrowia niekontrolowana astma		17 532 zł	14 153 zł
Łączny koszt	Z uwzględnieniem RSS	████████	55 123 zł
	Bez uwzględnienia RSS	████████	

Z perspektywy płatnika publicznego, całkowity zdyskontowany koszt leczenia standardowego ciężkiej niekontrolowanej astmy oszacowano na **55 tys. zł**. W ramieniu tezepelumabu koszt ten wyniósł ██████ zł (██████ zł bez uwzględnienia proponowanego RSS).

Większość kosztów w ramieniu tezepelumabu stanowiły koszty refundacji leku TEZSPIRE™. W ramieniu standardowej terapii, głównymi składowymi kosztów są koszty związane z leczeniem zaostrzeń astmy i koszty farmakoterapii w czasie leczenia standardowego.

Tabela 50. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia (PPP+P).

Składowa kosztu całkowitego		Tezepelumab	SoC
Koszty tezepelumabu	Z uwzględnieniem RSS	████████	-
	Bez uwzględnienia RSS	████████	-
Koszty świadczeń w programie lekowym (podanie, ryczałt)		52 966	-
Koszty farmakoterapii w czasie leczenia standardowego (SoC)		15 828 zł	12 415 zł
Koszt OCS		96 zł	133 zł
Koszt farmakoterapii w czasie przyjmowania OCS		127 zł	183 zł
Koszty leczenia zaostrzeń astmy		7 798 zł	23 217 zł
Koszty związane ze stanem zdrowia kontrolowana astma		11 849 zł	6 763 zł
Koszty związane ze stanem zdrowia niekontrolowana astma		17 532 zł	14 153 zł
Łączny koszt	Z uwzględnieniem RSS	████████	56 863 zł
	Bez uwzględnienia RSS	████████	56 863 zł

Z perspektywy wspólnej płatnika i pacjenta, całkowity zdyskontowany koszt leczenia standardowego ciężkiej niekontrolowanej astmy oszacowano na **57 tys. zł**. W ramieniu tezepelumabu koszt ten wyniósł ██████ zł (██████ zł bez uwzględnienia proponowanego RSS).

Większość całkowitego kosztu w ramieniu tezepelumabu stanowiły wydatki na refundację leku TEZSPIRE™. W ramieniu standardowej terapii, głównymi składowymi kosztów są koszty związane z leczeniem zaostrzeń astmy i koszty farmakoterapii w czasie leczenia standardowego.

Oszacowania wyników zdrowotnych w horyzoncie dożywotnim zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 51. Zestawienie wyników zdrowotnych osiągniętych przez porównywane strategie leczenia.

Wyniki zdrowotne		Tezepelumab	SoC
Liczba zdarzeń na pacjenta	Zaostrzenia wymagające zwiększenia OCS	████	████
	Zaostrzenia wymagające wizyty na SOR	████	████
	Zaostrzenia wymagające hospitalizacji	████	████
Czas pozostawania w danym stanie [w latach na pacjenta]	Astma kontrolowana	██████	██████
	Astma niekontrolowana	██████	██████
	Zaostrzenia wymagające zwiększenia OCS	██████	██████
	Zaostrzenia wymagające wizyty na SOR	██████	██████
Czas trwania leczenia [w latach na pacjenta]	Zaostrzenia wymagające hospitalizacji	██████	██████
	Leki biologiczne	██████	█
	SoC	██████	██████

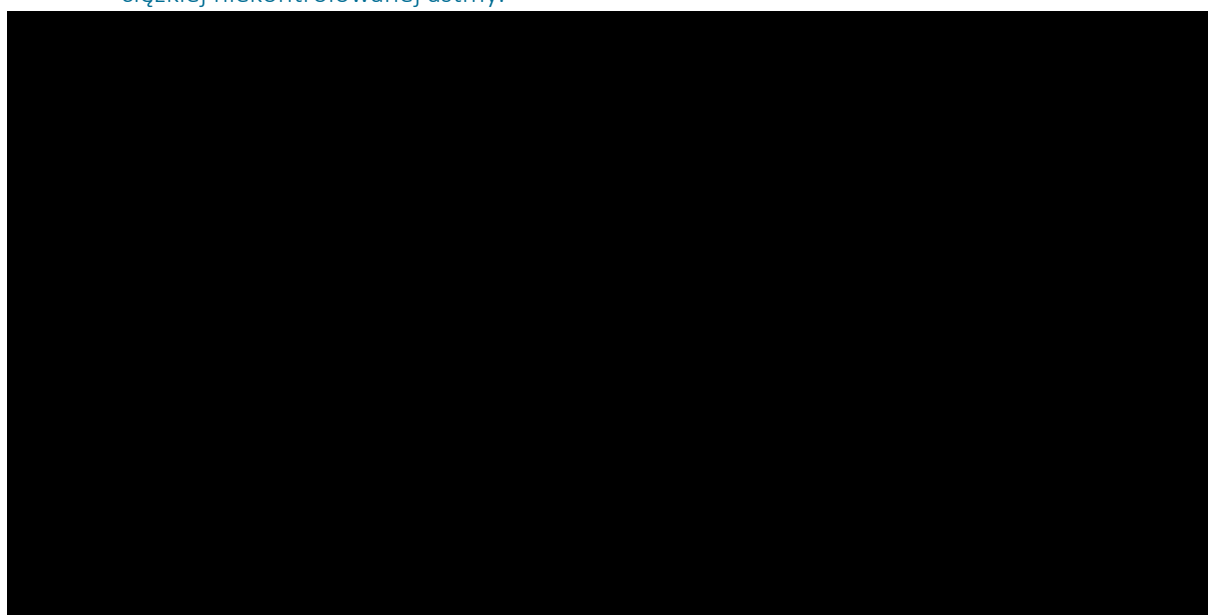
TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

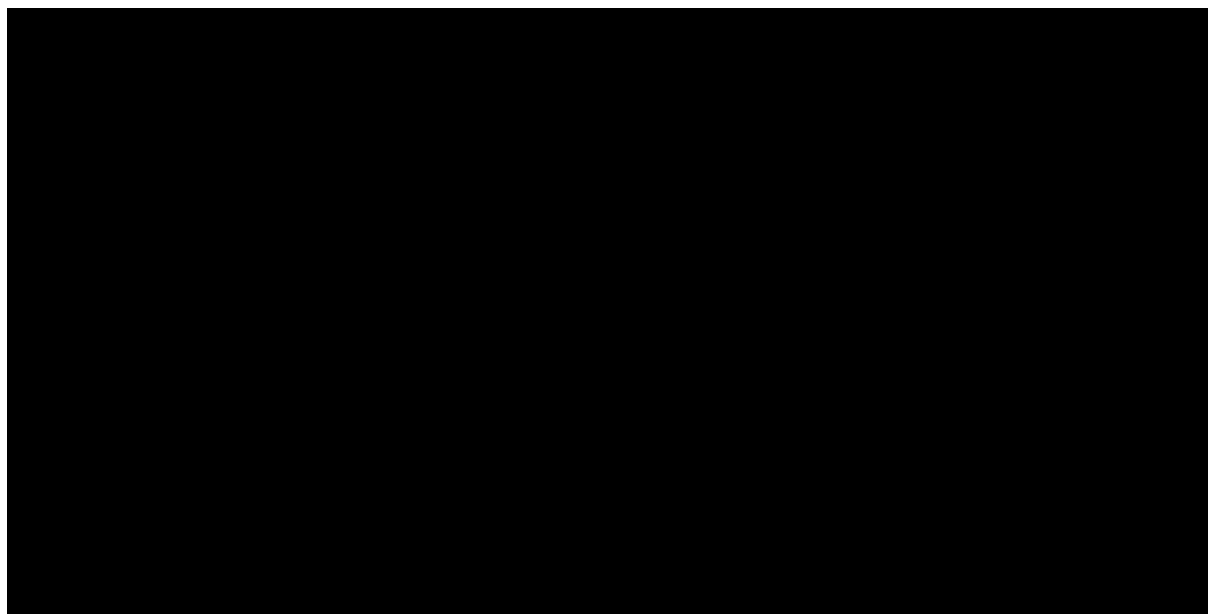
Wyniki zdrowotne	Tezepelumab	SoC
OCS	■	■

Zastosowanie tezepelumabu zamiast leczenia standardowego prowadzi do zmniejszenia liczby epizodów zaostrzeń astmy, których pacjent doświadcza w przeciągu całego życia. Wiąże się ono również z wydłużeniem czasu pozostawania w stanie zdrowia „astma kontrolowana” oraz skróceniem czasu pozostawiania w stanie: „astma niekontrolowana” oraz zmniejszeniem czasu trwania zaostrzeń.

Wykres 4. Liczba zaostrzeń w przeliczeniu na pacjenta w ramionach porównywanych strategii leczenia ciężkiej niekontrolowanej astmy.



Wykres 5 Czas trwania stanów zdrowotnych w ramionach porównywanych strategii leczenia ciężkiej niekontrolowanej astmy.



8.2.2 Wyniki analizy kosztów-użyteczności

Wszystkie wyniki przedstawiono w przeliczeniu na jednego pacjenta, w horyzoncie dożywotnim, z uwzględnieniem przyjętych rocznych stóp dyskontowych (5% dla kosztów, 3,5% dla efektów zdrowotnych). W przypadku kosztów lekowych tezepelumabu, podano je w dwóch wariantach: z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, kolejno z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P).

Perspektywa płatnika publicznego

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

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Tabela 52. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (TEZ vs SoC), perspektywa PPP, z RSS, bez RSS.

Wynik	Tezepelumab		SoC	Wartości inkrementalne	
	Z RSS	bez RSS		Z RSS	bez RSS
Całkowite koszty	████████	████████	55 123 zł	████████	████████
Efekty zdrowotne [QALY]	████████		9,303	████████	
Efekty zdrowotne [LYG]	13,871		12,019	1,852	
ICUR¹⁾			Z RSS: ██████ zł/QALY Bez RSS: ██████ zł/QALY		
ICER²⁾			Z RSS: ██████ zł/LYG Bez RSS: ██████ zł/LYG		

¹⁾ ICUR = Różnica kosztów / różnica QALY

²⁾ ICER = Różnica kosztów / różnica LY

Z perspektywy płatnika publicznego wartość wskaźnika ICUR przy uwzględnieniu proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka wyniosła ██████ zł/QALY i znalazła się ██████ progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (175 926 zł/QALY). W wariantcie bez uwzględnienia proponowanego RSS, ICUR wyniósł ██████ zł/QALY.

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

Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

Kolejna tabela przedstawia średnie koszty i efekty zdrowotne porównywanych strategii leczenia ciężkiej niekontrolowanej astmy, inkrementalne koszty i efekty wynikające z zastosowania tezepelumabu w zestawieniu z SoC oraz wartości ICUR i ICER z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.

Tabela 53. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (TEZ vs SoC), perspektywa PPP+P, z RSS, bez RSS.

Wynik	Tezepelumab		SoC	Wartości inkrementalne	
	z RSS	bez RSS		z RSS	bez RSS
Całkowite koszty	████████	████████	56 863 zł	████████	████████
Efekty zdrowotne [QALY]	████████		9,303	████████	
Efekty zdrowotne [LYG]	13,871		12,019	1,852	
ICUR¹⁾			Z RSS: ██████ zł/QALY Bez RSS: ██████ zł/QALY		
ICER²⁾			Z RSS: ██████ zł/LYG		

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Wynik	Tezepelumab		SoC	Wartości inkrementalne	
	z RSS	bez RSS		z RSS	bez RSS
			Bez RSS:	██████	zł/LYG

¹⁾ ICUR = Inkrementalne koszty / Inkrementalne QALY

²⁾ ICER = Inkrementalne koszty / Inkrementalne LYG

Z perspektywy wspólnej płatnika i pacjenta wartość wskaźnika ICUR przy uwzględnieniu proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka wyniosła ██████ zł/QALY i znalazła się ██████ progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (175 926 zł/QALY). W wariantcie bez uwzględnienia proponowanego RSS, ICUR wyniósł ██████ zł/QALY.

8.3 Wyniki analizy progowej (CMA, CUA)

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 08/01/2021), obliczając cenę zbytu netto jednostkowego opakowania produktu leczniczego TEZSPIRE™, przy której koszt uzyskania QALY jest równy wartości progowej dla technologii medycznych w Polsce, wynoszącej 175 926 zł. Natomiast w przypadku analizy minimalizacji kosztów wyznaczono ceny zbytu netto, przy których zastosowanie wnioskowanej interwencji nie wiąże się z dodatkowymi kosztami względem komparatorów, tj. następuje zrównanie kosztów.

Wyniki analizy progowej ceny produktu leczniczego TEZSPIRE™ (210 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) w ramach analizy kosztów-żyteczności przedstawiono w poniższej tabeli ██████

Tabela 54. Wyniki analizy progowej dla produktu leczniczego TEZSPIRE™, 1 amp-strzyk. a 210 mg.

Komparator	Progowa cena zbytu netto	Progowa cena hurtowa brutto ¹⁾
Wyniki analizy progowej dla CMA (PPP)		
Benralizumab	████████	████████
Mepolizumab	████████	████████
Dupilumab	████████	████████
Omalizumab	████████	████████
Komparator ważony	████████	████████
Wyniki analizy progowej dla CUA (PPP)		
SoC	████████	████████
Wyniki analizy progowej dla CUA (PPP+P)		
SoC	████████	████████

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

Progowa cena jednostkowa zbytu netto leku TEZSPIRE™ względem SoC w analizie CUA wynosi ██████████ zł z perspektywy płatnika publicznego oraz ██████████ zł z perspektywy wspólnej płatnika i pacjenta.

W analizie CMA w zestawieniu z uśrednionym kosztem terapii biologicznych, progowa cena hurtowa brutto TEZSPIRE™ wynosi ██████████ zł i jest niższa od maksymalnej CHB wnioskowanej w ramach wariantu z RSS. W porównaniu z pojedynczymi lekami biologicznymi progowa cena hurtowa brutto leku TEZSPIRE™ w analizie podstawowej wynosi od ██████████ zł w porównaniu z mepolizumabem do ██████████ zł w porównaniu z omalizumabem.

9 Wyniki analizy wrażliwości

9.1 Wyniki analizy wrażliwości minimalizacji kosztów

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości uwzględniono 12 wariantów obliczeniowych, w których zmieniono wartość jednego z parametrów modelu, celem sprawdzenia jego wpływu na wyniki analizy.

Do testowanych parametrów należały: ceny jednostkowe komparatorów, koszt podania leków, koszty terapii towarzyszących, a także długość horyzontu czasowego i stopa dyskontowa. Szczegółowe zestawienie zostało przedstawione w Rozdziale 7.2.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

9.1.1 Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Perspektywa płatnika publicznego

W poniższej tabeli zestawiono wyniki analizy wrażliwości dla porównania tezepelumabu z komparatorami biologicznymi, przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka dla wnioskowanej technologii.

Tabela 55. Wyniki analizy wrażliwości – wariant z uwzględnieniem RSS, PPP.

	Scenariusz AW	Koszt TEZSPIRE™	Koszt komparatora	Różnica kosztów	Progowa CZN TEZSPIRE™
vs omalizumab					
	Analiza podstawowa	████████	133 916 zł	████████	████████
I	Horyzont czasowy analizy – pierwszy rok leczenia	████████	68 591 zł	████████	████████
II	Horyzont czasowy analizy – drugi rok leczenia	████████	68 591 zł	████████	████████
III	Brak dyskontowania kosztów w drugim roku leczenia	████████	137 182 zł	████████	████████
IV	Dawkowanie omalizumabu- min	████████	117 671 zł	████████	████████
V	Dawkowanie omalizumabu- max	████████	136 911 zł	████████	████████
IX	Koszt podania leków biologicznych- wizyta ambulatoryjna	████████	121 852 zł	████████	████████
X	Koszt podania leków biologicznych- hospitalizacja	████████	137 028 zł	████████	████████
XI	Koszty jednostkowe leków biologicznych: omalizumab	████████	137 834 zł	████████	████████
vs mepolizumab					
	Analiza podstawowa	████████	88 976 zł	████████	████████
I	Horyzont czasowy analizy – pierwszy rok leczenia	████████	45 573 zł	████████	████████
II	Horyzont czasowy analizy – drugi rok leczenia	████████	45 573 zł	████████	████████
III	Brak dyskontowania kosztów w drugim roku leczenia	████████	91 146 zł	████████	████████
IX	Koszt podania leków biologicznych- wizyta ambulatoryjna	████████	78 665 zł	████████	████████
X	Koszt podania leków biologicznych- hospitalizacja	████████	91 636 zł	████████	████████
XII	Koszty jednostkowe leków biologicznych: mepolizumab	████████	128 873 zł	████████	████████

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Scenariusz AW		Koszt TEZSPIRE™	Koszt komparatora	Różnica kosztów	Progowa CZN TEZSPIRE™
vs benralizumab					
	Analiza podstawowa	████████	112 055 zł	████	████████
I	Horyzont czasowy analizy – pierwszy rok leczenia	████████	63 038 zł	████████	████████
II	Horyzont czasowy analizy – drugi rok leczenia	████████	51 468 zł	████████	████████
III	Brak dyskontowania kosztów w drugim roku leczenia	████████	114 506 zł	████	████████
IX	Koszt podania leków biologicznych- wizyta ambulatoryjna	████████	106 290 zł	████████	████████
X	Koszt podania leków biologicznych- hospitalizacja	████████	113 542 zł	████████	████████
vs dupilumab					
	Analiza podstawowa	████████	120 286 zł	████████	████████
I	Horyzont czasowy analizy – pierwszy rok leczenia	████████	62 455 zł	████████	████████
II	Horyzont czasowy analizy – drugi rok leczenia	████████	60 723 zł	████████	████████
III	Brak dyskontowania kosztów w drugim roku leczenia	████████	123 178 zł	████████	████████
VI	Min. odsetek pacjentów na dupilumabie 200 mg	████████	123 278 zł	████████	████████
VII	Max. odsetek pacjentów na dupilumabie 200 mg	████████	118 939 zł	████████	████████
IX	Koszt podania leków biologicznych- wizyta ambulatoryjna	████████	99 664 zł	████████	████████
X	Koszt podania leków biologicznych- hospitalizacja	████████	125 606 zł	████████	████████
vs komparator ważony					
	Analiza podstawowa	████████	112 587 zł	████	████████
I	Horyzont czasowy analizy – pierwszy rok leczenia	████████	59 504 zł	████████	████████
II	Horyzont czasowy analizy – drugi rok leczenia	████████	55 738 zł	████████	████████
III	Brak dyskontowania kosztów w drugim roku leczenia	████████	115 241 zł	████	████████
IV	Dawkowanie omalizumabu- min	████████	107 574 zł	████████	████████
V	Dawkowanie omalizumabu- max	████████	113 511 zł	████████	████████
VI	Min. odsetek pacjentów na dupilumabie 200 mg	████████	112 826 zł	████	████████

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

	Scenariusz AW	Koszt TEZSPIRE™	Koszt komparatora	Różnica kosztów	Progowa CZN TEZSPIRE™
VII	Max. odsetek pacjentów na dupilumabie 200 mg	██████████	112 479 zł	██████████	██████████
VIII	Udziały w ważonym komparatorze-sc. istn.	██████████	112 206 zł	██████████	██████████
IX	Koszt podania leków biologicznych- wizyta ambulatoryjna	██████████	102 335 zł	██████████	██████████
X	Koszt podania leków biologicznych- hospitalizacja	██████████	115 232 zł	██████████	██████████
XI	Koszty jednostkowe leków biologicznych: omalizumab	██████████	113 796 zł	██████████	██████████
XII	Koszty jednostkowe leków biologicznych: mepolizumab	██████████	124 469 zł	██████████	██████████

W analizie z uwzględnieniem RSS, tezepelumab:

- pozostawał mniej kosztowny od omalizumabu w każdym wariantcie AW (zakres oszczędności od ██████████. zł /pacjenta)
- pozostawał mniej kosztowny od dupilumabu we wszystkich poza jednym wariantem – jedynie przy założeniu ambulatoryjnego podania leków biologicznych zaobserwowano ██████████ koszty TEZ względem komparatora
- pozostawał bardziej kosztowny od mepolizumabu we wszystkich poza jednym wariantem – jedynie w wariantcie z uwzględnieniem przetargowych cen mepolizumabu zaobserwowano ██████████ koszty TEZ względem komparatora
- w zależności o wariantu, był mniej lub bardziej kosztowny od benralizumabu (w zakresie inkrementalnego kosztu ██████████. zł).

W większości (11 z 13) wariantów AW, tezepelumab pozostawał strategią mniej kosztowną od uśrednionego komparatora biologicznego (zakres oszczędności od ██████████ zł/pacjenta); jedynie w dwóch wariantach (minimalne zużycie omalizumabu oraz koszty drugiego roku leczenia) zaobserwowano wyższe koszty w ramieniu ocenianej interwencji (██████████ zł/pacjenta).

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

9.1.2 Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Perspektywa płatnika publicznego

W poniższej tabeli zestawiono wyniki analizy wrażliwości dla porównania tezepelumabu produkt leczniczy TEZSPIRE™ ze zdefiniowanymi komparatorami, bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla wnioskowanej technologii.

Tabela 56. Wyniki analizy wrażliwości – wariant bez uwzględnienia RSS, PPP.

Scenariusz AW	Koszt TEZSPIRE™	Koszt komparatora	Różnica kosztów	Progowa CZN TEZSPIRE™
vs omalizumab				
Analiza podstawowa	████████	133 916 zł	████████	████████
I Horyzont czasowy analizy – pierwszy rok leczenia	████████	68 591 zł	████████	████████
II Horyzont czasowy analizy – drugi rok leczenia	████████	68 591 zł	████████	████████
III Brak dyskontowania kosztów w drugim roku leczenia	████████	137 182 zł	████████	████████
IV Dawkowanie omalizumabu- min	████████	117 671 zł	████████	████████
V Dawkowanie omalizumabu- max	████████	136 911 zł	████████	████████
IX Koszt podania leków biologicznych- wizyta ambulatoryjna	████████	121 852 zł	████████	████████
X Koszt podania leków biologicznych- hospitalizacja	████████	137 028 zł	████████	████████
XI Koszty jednostkowe leków biologicznych: omalizumab	████████	137 834 zł	████████	████████
vs mepolizumab				
Analiza podstawowa	████████	88 976 zł	████████	████████
I Horyzont czasowy analizy – pierwszy rok leczenia	████████	45 573 zł	████████	████████
II Horyzont czasowy analizy – drugi rok leczenia	████████	45 573 zł	████████	████████
III Brak dyskontowania kosztów w drugim roku leczenia	████████	91 146 zł	████████	████████
IX Koszt podania leków biologicznych- wizyta ambulatoryjna	████████	78 665 zł	████████	████████
X Koszt podania leków biologicznych- hospitalizacja	████████	91 636 zł	████████	████████

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

	Scenariusz AW	Koszt TEZSPIRE™	Koszt komparatora	Różnica kosztów	Progowa CZN TEZSPIRE™
XII	Koszty jednostkowe leków biologicznych: mepolizumab	██████	128 873 zł	██████	██████
vs benralizumab					
	Analiza podstawowa	██████	112 055 zł	██████	██████
I	Horyzont czasowy analizy – pierwszy rok leczenia	██████	63 038 zł	██████	██████
II	Horyzont czasowy analizy – drugi rok leczenia	██████	51 468 zł	██████	██████
III	Brak dyskontowania kosztów w drugim roku leczenia	██████	114 506 zł	██████	██████
IX	Koszt podania leków biologicznych- wizyta ambulatoryjna	██████	106 290 zł	██████	██████
X	Koszt podania leków biologicznych- hospitalizacja	██████	113 542 zł	██████	██████
vs dupilumab					
	Analiza podstawowa	██████	120 286 zł	██████	██████
I	Horyzont czasowy analizy – pierwszy rok leczenia	██████	62 455 zł	██████	██████
II	Horyzont czasowy analizy – drugi rok leczenia	██████	60 723 zł	██████	██████
III	Brak dyskontowania kosztów w drugim roku leczenia	██████	123 178 zł	██████	██████
VI	Min. odsetek pacjentów na dupilumabie 200 mg	██████	123 278 zł	██████	██████
VII	Max. odsetek pacjentów na dupilumabie 200 mg	██████	118 939 zł	██████	██████
IX	Koszt podania leków biologicznych- wizyta ambulatoryjna	██████	99 664 zł	██████	██████
X	Koszt podania leków biologicznych- hospitalizacja	██████	125 606 zł	██████	██████
vs komparator ważony					
	Analiza podstawowa	██████	112 587 zł	██████	██████
I	Horyzont czasowy analizy – pierwszy rok leczenia	██████	59 504 zł	██████	██████
II	Horyzont czasowy analizy – drugi rok leczenia	██████	55 738 zł	██████	██████
III	Brak dyskontowania kosztów w drugim roku leczenia	██████	115 241 zł	██████	██████
IV	Dawkowanie omalizumabu- min	██████	107 574 zł	██████	██████
V	Dawkowanie omalizumabu- max	██████	113 511 zł	██████	██████

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

	Scenariusz AW	Koszt TEZSPIRE™	Koszt komparatora	Różnica kosztów	Progowa CZN TEZSPIRE™
VI	Min. odsetek pacjentów na dupilumabie 200 mg	████████	112 826 zł	████████	████████
VII	Max. odsetek pacjentów na dupilumabie 200 mg	████████	112 479 zł	████████	████████
VIII	Udziały w ważonym komparatorze-sc. istn.	████████	112 206 zł	████████	████████
IX	Koszt podania leków biologicznych- wizyta ambulatoryjna	████████	102 335 zł	████████	████████
X	Koszt podania leków biologicznych- hospitalizacja	████████	115 232 zł	████████	████████
XI	Koszty jednostkowe leków biologicznych: omalizumab	████████	113 796 zł	████████	████████
XII	Koszty jednostkowe leków biologicznych: mepolizumab	████████	124 469 zł	████████	████████

Analiza wrażliwości bez uwzględnienia RSS potwierdziła stabilność wyników analizy podstawowej – w każdym wariancie AW tezepelumab pozostawał najbardziej kosztowną strategią leczenia biologicznego (zakres inkrementalnych kosztów względem uśrednionego komparatora: ██████████ zł).

9.2 Wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności

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

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

9.2.1 Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W tabelach z wynikami przedstawionymi w kolejnych podrozdziałach numeracja scenariuszy analizy wrażliwości pokrywa się z przedstawionymi wcześniej, jednocześnie warianty minimalne danego scenariusza oznaczono skrótem „Min” obok jego numeru, zaś wariant maksymalny skrótem „Max”.

9.2.1.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

Perspektywa płatnika publicznego

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariantcie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, z perspektywy płatnika publicznego (PPP).

Tabela 57. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS, PPP.

Scenariusz		Koszty – TEZ [zł]	w tym koszt TEZSPIRE™	Koszty – SoC [zł]	Efekty- TEZ [QALY]	Efekty – SoC [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICER	CZN progowa TEZSPIRE™ [zł]
Podstawowy				55 123 zł		9,303				 	
1. Użyteczności stanów zdrowia: astma kontrolowana	Min			55 123 zł		8,255					
	Max			55 123 zł		10,037					
2. Koszt leków: tezepelumab	Min			55 123 zł		9,303					
	Max			55 123 zł		9,303					
3. Charakterystyka pacjentów: wiek	Min			65 072 zł		11,181					
	Max			50 021 zł		8,275					
4. Śmiertelność z powodu zaostrzeń: zwiększenie OCS	Min			58 578 zł		9,959					
	Max			52 020 zł		8,718					
5. Prawdopodobieństwo przejścia między stanami: brak OCS, astma niekontrolowana → niekontrolowane zaostrzenie (SoC)	Min			55 043 zł		9,647					
	Max			55 177 zł		9,007					

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Scenariusz		Koszty – TEZ [zł]	w tym koszt TEZSPIRE™	Koszty – SoC [zł]	Efekty- TEZ [QALY]	Efekty – SoC [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICER	CZN progowa TEZSPIRE™ [zł]
6. Prawdopodobieństwo przejścia między stanami: brak OCS, niekontrolowana astma z zaostrzeniem → niekontrolowana astma (SoC)	Min	██████	██████	55 171 zł	██████	9,061	██████	██████	██████	██████	██████
	Max	██████	██████	55 076 zł	██████	9,506	██████	██████	██████	██████	██████
7. Prawdopodobieństwo przejścia między stanami: brak OCS, astma kontrolowana → kontrolowana astma z zaostrzeniem (SoC)	Min	██████	██████	55 081 zł	██████	9,518	██████	██████	██████	██████	██████
	Max	██████	██████	55 156 zł	██████	9,105	██████	██████	██████	██████	██████
8. Prawdopodobieństwo przejścia między stanami: stan po ocenie, bez OCS, astma kontrolowana → niekontrolowana astma (TEZ)	Min	██████	██████	55 123 zł	██████	9,303	██████	██████	██████	██████	██████
	Max	██████	██████	55 123 zł	██████	9,303	██████	██████	██████	██████	██████
9. Prawdopodobieństwo przejścia między stanami: bez OCS, astma kontrolowana → niekontrolowana astma (SoC)	Min	██████	██████	54 204 zł	██████	9,490	██████	██████	██████	██████	██████
	Max	██████	██████	55 887 zł	██████	9,147	██████	██████	██████	██████	██████
10. Prawdopodobieństwo przejścia między stanami: stan po ocenie, bez OCS, astma niekontrolowana → kontrolowana astma (TEZ)	Min	██████	██████	55 123 zł	██████	9,303	██████	██████	██████	██████	██████
	Max	██████	██████	55 123 zł	██████	9,303	██████	██████	██████	██████	██████
11. Prawdopodobieństwo przejścia między stanami: bez OCS, astma niekontrolowana → kontrolowana astma (SoC)	Min	██████	██████	55 931 zł	██████	9,137	██████	██████	██████	██████	██████
	Max	██████	██████	54 418 zł	██████	9,446	██████	██████	██████	██████	██████

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Scenariusz		Koszty – TEZ [zł]	w tym koszt TEZSPIRE™	Koszty – SoC [zł]	Efekty- TEZ [QALY]	Efekty – SoC [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICER	CZN progowa TEZSPIRE™ [zł]
12. Prawdopodobieństwo przejścia między stanami: bez OCS, astma kontrolowana z zaostrzeniem → astma kontrolowana (SoC)	Min	██████	██████	55 153 zł	██████	9,133	██████	██████	██████	██████	██████
	Max	██████	██████	55 096 zł	██████	9,437	██████	██████	██████	██████	██████
13. Prawdopodobieństwo przejścia między stanami: bez OCS, astma niekontrolowana z zaostrzeniem → astma kontrolowana (SoC)	Min	██████	██████	55 394 zł	██████	9,158	██████	██████	██████	██████	██████
	Max	██████	██████	54 879 zł	██████	9,431	██████	██████	██████	██████	██████
14. Prawdopodobieństwo przejścia między stanami: stan po ocenie, bez OCS, astma niekontrolowana → niekontrolowana astma z zaostrzeniem (TEZ)	Min	██████	██████	55 123 zł	██████	9,303	██████	██████	██████	██████	██████
	Max	██████	██████	55 123 zł	██████	9,303	██████	██████	██████	██████	██████
15. Tablice trwania życia: zgon ze wszystkich powodów	Min	██████	██████	56 065 zł	██████	9,501	██████	██████	██████	██████	██████
	Max	██████	██████	54 254 zł	██████	9,122	██████	██████	██████	██████	██████

Najwyższe odchylenia wartości ICUR odnotowano w scenariuszach, w których testowano zmienne wartości użyteczności dla stanu „astma kontrolowana” oraz koszty terapii tezepelumabem. W scenariuszach tych odnotowano odchylenia wartości ICUR od wartości z analizy podstawowej przekraczające 15% - odpowiednio -13% i 26% oraz -17% oraz 17%.

We wszystkich wariantach deterministycznej analizy wrażliwości wartość ICUR znajdowała się powyżej progu opłacalności.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariancie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, z perspektywy wspólnej płatnika i świadczeniobiorcy (PPP+P).

Tabela 58. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS, PPP+P.

Scenariusz		Koszty – TEZ [zł]	w tym koszt TEZSPIRE™	Koszty – SoC [zł]	Efekty- TEZ [QALY]	Efekty – SoC [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICER	CZN progowa TEZSPIRE™ [zł]
Podstawowy				56 863 zł		9,303					
1. Użyteczności stanów zdrowia: astma kontrolowana	Min			56 863 zł		8,255					
	Max			56 863 zł		10,037					
2. Koszt leków: tezepelumab	Min			56 863 zł		9,303					
	Max			56 863 zł		9,303					
3. Charakterystyka pacjentów: wiek	Min			67 125 zł		11,181					
	Max			51 600 zł		8,275					
4. Śmiertelność z powodu zaostrzeń: zwiększenie OCS	Min			60 427 zł		9,959					

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Scenariusz		Koszty – TEZ [zł]	w tym koszt TEZSPIRE™	Koszty – SoC [zł]	Efekty- TEZ [QALY]	Efekty – SoC [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICER	CZN progowa TEZSPIRE™ [zł]
	Max	████████	████████	53 661 zł	████████	8,718	████████	████████	████████	████████	████████
5. Prawdopodobieństwo przejścia między stanami: brak OCS, astma niekontrolowana → niekontrolowane zaostrzenie (SoC)	Min	████████	████████	56 839 zł	████████	9,647	████████	████████	████████	████████	████████
	Max	████████	████████	56 868 zł	████████	9,007	████████	████████	████████	████████	████████
6. Prawdopodobieństwo przejścia między stanami: brak OCS, niekontrolowana astma z zaostrzeniem → niekontrolowana astma (SoC)	Min	████████	████████	56 871 zł	████████	9,061	████████	████████	████████	████████	████████
	Max	████████	████████	56 849 zł	████████	9,506	████████	████████	████████	████████	████████
7. Prawdopodobieństwo przejścia między stanami: brak OCS, astma kontrolowana → kontrolowana astma z zaostrzeniem (SoC)	Min	████████	████████	56 854 zł	████████	9,518	████████	████████	████████	████████	████████
	Max	████████	████████	56 865 zł	████████	9,105	████████	████████	████████	████████	████████
8. Prawdopodobieństwo przejścia między stanami: stan po ocenie, bez OCS, astma kontrolowana → niekontrolowana astma (TEZ)	Min	████████	████████	56 863 zł	████████	9,303	████████	████████	████████	████████	████████
	Max	████████	████████	56 863 zł	████████	9,303	████████	████████	████████	████████	████████
9. Prawdopodobieństwo przejścia między stanami: bez OCS, astma kontrolowana → niekontrolowana astma (SoC)	Min	████████	████████	55 958 zł	████████	9,490	████████	████████	████████	████████	████████
	Max	████████	████████	57 615 zł	████████	9,147	████████	████████	████████	████████	████████
10. Prawdopodobieństwo przejścia między stanami:	Min	████████	████████	56 863 zł	████████	9,303	████████	████████	████████	████████	████████

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Scenariusz		Koszty – TEZ [zł]	w tym koszt TEZSPIRE™	Koszty – SoC [zł]	Efekty- TEZ [QALY]	Efekty – SoC [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICER	CZN progowa TEZSPIRE™ [zł]
stan po ocenie, bez OCS, astma niekontrolowana → kontrolowana astma (TEZ)	Max	████████	████████	56 863 zł	████████	9,303	████████	████████	████████	████████	████████
11. Prawdopodobieństwo przejścia między stanami: bez OCS, astma niekontrolowana → kontrolowana astma (SoC)	Min	████████	████████	57 658 zł	████████	9,137	████████	████████	████████	████████	████████
	Max	████████	████████	56 169 zł	████████	9,446	████████	████████	████████	████████	████████
12. Prawdopodobieństwo przejścia między stanami: bez OCS, astma kontrolowana z zaostrzeniem → astma kontrolowana (SoC)	Min	████████	████████	56 866 zł	████████	9,133	████████	████████	████████	████████	████████
	Max	████████	████████	56 857 zł	████████	9,437	████████	████████	████████	████████	████████
13. Prawdopodobieństwo przejścia między stanami: bez OCS, astma niekontrolowana z zaostrzeniem → astma kontrolowana (SoC)	Min	████████	████████	57 115 zł	████████	9,158	████████	████████	████████	████████	████████
	Max	████████	████████	56 636 zł	████████	9,431	████████	████████	████████	████████	████████
14. Prawdopodobieństwo przejścia między stanami: stan po ocenie, bez OCS, astma niekontrolowana → niekontrolowana astma z zaostrzeniem (TEZ)	Min	████████	████████	56 863 zł	████████	9,303	████████	████████	████████	████████	████████
	Max	████████	████████	56 863 zł	████████	9,303	████████	████████	████████	████████	████████
15. Tablice trwania życia: zgon ze wszystkich powodów	Min	████████	████████	57 835 zł	████████	9,501	████████	████████	████████	████████	████████
	Max	████████	████████	55 966 zł	████████	9,122	████████	████████	████████	████████	████████

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Najwyższe odchylenia wartości ICUR odnotowano w scenariuszach, w których testowano zmienne wartości użyteczności dla stanu „astma kontrolowana” oraz koszty terapii tezepelumabem. W scenariuszach tych odnotowano odchylenia wartości ICUR od wartości z analizy podstawowej przekraczające 15% - odpowiednio -23% i 43% oraz -17% oraz 17%.

We wszystkich wariantach deterministycznej analizy wrażliwości wartość ICUR znajdowała się powyżej progu opłacalności.

9.2.1.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

Perspektywa płatnika publicznego

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariantcie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, z perspektywy płatnika publicznego (PPP).

Tabela 59. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwość bez uwzględnienia RSS, PPP.

Scenariusz		Koszty – TEZ [zł]	w tym koszt TEZSPIRE™	Koszty – SoC [zł]	Efekty- TEZ [QALY]	Efekty – SoC [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICER	CZN progowa TEZSPIRE™ [zł]
Podstawowy		████████	████████	55 123 zł	████████	9,303	████████	████████	████████		████████
1. Użyteczności stanów zdrowia: astma kontrolowana	Min	████████	████████	55 123 zł	████████	8,255	████████	████████	████████	████████	████████
	Max	████████	████████	55 123 zł	████████	10,037	████████	████████	████████	████████	████████
2. Koszt leków: tezepelumab	Min	████████	████████	55 123 zł	████████	9,303	████████	████████	████████	████████	████████

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Scenariusz		Koszty – TEZ [zł]	w tym koszt TEZSPIRE™	Koszty – SoC [zł]	Efekty- TEZ [QALY]	Efekty – SoC [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICER	CZN progowa TEZSPIRE™ [zł]
3. Charakterystyka pacjentów: wiek	Max	██████	██████	55 123 zł	██████	9,303	██████	██████	██████	██████	██████
	Min	██████	██████	65 072 zł	██████	11,181	██████	██████	██████	██████	██████
4. Śmiertelność z powodu zaostrzeń: zwiększenie OCS	Max	██████	██████	50 021 zł	██████	8,275	██████	██████	██████	██████	██████
	Min	██████	██████	58 578 zł	██████	9,959	██████	██████	██████	██████	██████
5. Prawdopodobieństwo przejścia między stanami: brak OCS, astma niekontrolowana → niekontrolowane zaostrzenie (SoC)	Max	██████	██████	55 177 zł	██████	9,007	██████	██████	██████	██████	██████
	Min	██████	██████	55 043 zł	██████	9,647	██████	██████	██████	██████	██████
6. Prawdopodobieństwo przejścia między stanami: brak OCS, niekontrolowana astma z zaostrzeniem → niekontrolowana astma (SoC)	Max	██████	██████	55 076 zł	██████	9,506	██████	██████	██████	██████	██████
	Min	██████	██████	55 171 zł	██████	9,061	██████	██████	██████	██████	██████
7. Prawdopodobieństwo przejścia między stanami: brak OCS, astma kontrolowana → kontrolowana astma z zaostrzeniem (SoC)	Max	██████	██████	55 156 zł	██████	9,105	██████	██████	██████	██████	██████
	Min	██████	██████	55 081 zł	██████	9,518	██████	██████	██████	██████	██████
8. Prawdopodobieństwo przejścia między stanami:	Min	██████	██████	55 123 zł	██████	9,303	██████	██████	██████	██████	██████

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Scenariusz		Koszty – TEZ [zł]	w tym koszt TEZSPIRE™	Koszty – SoC [zł]	Efekty- TEZ [QALY]	Efekty – SoC [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICER	CZN progowa TEZSPIRE™ [zł]
stan po ocenie, bez OCS, astma kontrolowana → niekontrolowana astma (TEZ)	Max	██████	██████	55 123 zł	██████	9,303	██████	██████	██████	██████	██████
	Min	██████	██████	54 204 zł	██████	9,490	██████	██████	██████	██████	██████
9. Prawdopodobieństwo przejścia między stanami: bez OCS, astma kontrolowana → niekontrolowana astma (SoC)	Max	██████	██████	55 887 zł	██████	9,147	██████	██████	██████	██████	██████
	Min	██████	██████	55 123 zł	██████	9,303	██████	██████	██████	██████	██████
10. Prawdopodobieństwo przejścia między stanami: stan po ocenie, bez OCS, astma niekontrolowana → kontrolowana astma (TEZ)	Max	██████	██████	55 123 zł	██████	9,303	██████	██████	██████	██████	██████
	Min	██████	██████	55 931 zł	██████	9,137	██████	██████	██████	██████	██████
11. Prawdopodobieństwo przejścia między stanami: bez OCS, astma niekontrolowana → kontrolowana astma (SoC)	Max	██████	██████	54 418 zł	██████	9,446	██████	██████	██████	██████	██████
	Min	██████	██████	55 153 zł	██████	9,133	██████	██████	██████	██████	██████
12. Prawdopodobieństwo przejścia między stanami: bez OCS, astma kontrolowana z zaostreniem → astma kontrolowana (SoC)	Max	██████	██████	55 096 zł	██████	9,437	██████	██████	██████	██████	██████
	Min	██████	██████	55 394 zł	██████	9,158	██████	██████	██████	██████	██████
13. Prawdopodobieństwo przejścia między stanami: bez OCS, astma niekontrolowana z zaostreniem → astma kontrolowana (SoC)	Max	██████	██████	54 879 zł	██████	9,431	██████	██████	██████	██████	██████
	Min	██████	██████	55 394 zł	██████	9,158	██████	██████	██████	██████	██████

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Scenariusz		Koszty – TEZ [zł]	w tym koszt TEZSPIRE™	Koszty – SoC [zł]	Efekty- TEZ [QALY]	Efekty – SoC [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICER	CZN progowa TEZSPIRE™ [zł]
14. Prawdopodobieństwo przejścia między stanami: stan po ocenie, bez OCS, astma niekontrolowana → niekontrolowana astma z zastrzeżeniem (TEZ)	Min	██████	██████	55 123 zł	██████	9,303	██████	██████	██████	██████	██████
	Max	██████	██████	55 123 zł	██████	9,303	██████	██████	██████	██████	██████
15. Tablice trwania życia: zgon ze wszystkich powodów	Min	██████	██████	56 065 zł	██████	9,501	██████	██████	██████	██████	██████
	Max	██████	██████	54 254 zł	██████	9,122	██████	██████	██████	██████	██████

Interpretacja wyników w wariancie bez uwzględnienia RSS jest analogiczna, jak w wariancie z uwzględnieniem RSS. We wszystkich wariantach deterministycznej analizy wrażliwości wartość ICUR znajdowała się powyżej progu opłacalności.

Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariancie bez uwzględnienia proponowanego RSS, z perspektywy wspólnej płatnika i świadczeniobiorcy (PPP+P).

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Tabela 60. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwość bez uwzględnienia RSS, PPP+P.

Scenariusz		Koszty – TEZ [zł]	w tym koszt TEZSPIRE™	Koszty – SoC [zł]	Efekty- TEZ [QALY]	Efekty – SoC [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICER	CZN progowa TEZSPIRE™ [zł]
Podstawowy				56 863 zł		9,303					
1. Użyteczności stanów zdrowia: astma kontrolowana	Min			56 863 zł		8,255					
	Max			56 863 zł		10,037					
2. Koszt leków: tezepelumab	Min			56 863 zł		9,303					
	Max			56 863 zł		9,303					
3. Charakterystyka pacjentów: wiek	Min			67 125 zł		11,181					
	Max			51 600 zł		8,275					
4. Śmiertelność z powodu zaostreżeń: zwiększenie OCS	Min			60 427 zł		9,959					
	Max			53 661 zł		8,718					
5. Prawdopodobieństwo przejścia między stanami: brak OCS, astma niekontrolowana → niekontrolowane zaostreżenie (SoC)	Min			56 839 zł		9,647					
	Max			56 868 zł		9,007					

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Scenariusz		Koszty – TEZ [zł]	w tym koszt TEZSPIRE™	Koszty – SoC [zł]	Efekty- TEZ [QALY]	Efekty – SoC [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICER	CZN progowa TEZSPIRE™ [zł]
6. Prawdopodobieństwo przejścia między stanami: brak OCS, niekontrolowana astma z zaostrzeniem → niekontrolowana astma (SoC)	Min	██████	██████	56 871 zł	██████	9,061	██████	██████	██████	██████	██████
	Max	██████	██████	56 849 zł	██████	9,506	██████	██████	██████	██████	██████
7. Prawdopodobieństwo przejścia między stanami: brak OCS, astma kontrolowana → kontrolowana astma z zaostrzeniem (SoC)	Min	██████	██████	56 854 zł	██████	9,518	██████	██████	██████	██████	██████
	Max	██████	██████	56 865 zł	██████	9,105	██████	██████	██████	██████	██████
8. Prawdopodobieństwo przejścia między stanami: stan po ocenie, bez OCS, astma kontrolowana → niekontrolowana astma (TEZ)	Min	██████	██████	56 863 zł	██████	9,303	██████	██████	██████	██████	██████
	Max	██████	██████	56 863 zł	██████	9,303	██████	██████	██████	██████	██████
9. Prawdopodobieństwo przejścia między stanami: bez OCS, astma kontrolowana → niekontrolowana astma (SoC)	Min	██████	██████	55 958 zł	██████	9,490	██████	██████	██████	██████	██████
	Max	██████	██████	57 615 zł	██████	9,147	██████	██████	██████	██████	██████
10. Prawdopodobieństwo przejścia między stanami: stan po ocenie, bez OCS, astma niekontrolowana → kontrolowana astma (TEZ)	Min	██████	██████	56 863 zł	██████	9,303	██████	██████	██████	██████	██████
	Max	██████	██████	56 863 zł	██████	9,303	██████	██████	██████	██████	██████
11. Prawdopodobieństwo przejścia między stanami: bez OCS, astma niekontrolowana → kontrolowana astma (SoC)	Min	██████	██████	57 658 zł	██████	9,137	██████	██████	██████	██████	██████
	Max	██████	██████	56 169 zł	██████	9,446	██████	██████	██████	██████	██████

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Scenariusz		Koszty – TEZ [zł]	w tym koszt TEZSPIRE™	Koszty – SoC [zł]	Efekty- TEZ [QALY]	Efekty – SoC [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICER	CZN progowa TEZSPIRE™ [zł]
12. Prawdopodobieństwo przejścia między stanami: bez OCS, astma kontrolowana → astma kontrolowana z zaostrzeniem (SoC)	Min	██████	██████	56 866 zł	██████	9,133	██████	██████	██████	██████	██████
	Max	██████	██████	56 857 zł	██████	9,437	██████	██████	██████	██████	██████
13. Prawdopodobieństwo przejścia między stanami: bez OCS, astma niekontrolowana z zaostrzeniem → astma kontrolowana (SoC)	Min	██████	██████	57 115 zł	██████	9,158	██████	██████	██████	██████	██████
	Max	██████	██████	56 636 zł	██████	9,431	██████	██████	██████	██████	██████
14. Prawdopodobieństwo przejścia między stanami: stan po ocenie, bez OCS, astma niekontrolowana → niekontrolowana astma z zaostrzeniem (TEZ)	Min	██████	██████	56 863 zł	██████	9,303	██████	██████	██████	██████	██████
	Max	██████	██████	56 863 zł	██████	9,303	██████	██████	██████	██████	██████
15. Tablice trwania życia: zgon ze wszystkich powodów	Min	██████	██████	57 835 zł	██████	9,501	██████	██████	██████	██████	██████
	Max	██████	██████	55 966 zł	██████	9,122	██████	██████	██████	██████	██████

Interpretacja wyników w wariancie bez uwzględnienia RSS jest analogiczna, jak w wariancie z uwzględnieniem RSS. We wszystkich wariantach deterministycznej analizy wrażliwości wartość ICUR znajdowała się powyżej progu opłacalności.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

9.2.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości (CUA)

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości, w której przyjęto alternatywne założenia, bądź manipulowano wartościami kilku parametrów. Scenariusze dobrano w taki sposób, aby każdy z nich pozwolił na eksplorację wpływu poczynionych kluczowych założeń modelowania. Spis scenariuszy testowanych w ramach deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale 7.4.

Dla przejrzystości prezentacji odrębnie przedstawiono wyniki w wariantach z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) oraz perspektyw PPP i PPP+P dla leku TEZSPIRE™.

9.2.2.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

Perspektywa płatnika publicznego

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariantcie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, z perspektywy płatnika publicznego (PPP).

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Tabela 61. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS, PPP.

Scenariusz	Koszty – TEZ [zł]	w tym koszt TEZSPIRE™	Koszty – SoC [zł]	Efekty- TEZ [QALY]	Efekty – SoC [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICER	CZN progowa TEZSPIRE™ [zł]
Podstawowy	██████	██████	55 123 zł	██████	9,303	██████	██████	██████	█	██████
1. Koszt podania leków biologicznych- wizyta ambulatoryjna	██████	██████	55 123 zł	██████	9,303	██████	██████	██████	██████	██████
2. Koszt podania leków biologicznych- hospitalizacja	██████	██████	55 123 zł	██████	9,303	██████	██████	██████	██████	██████
3. Nieuwzględnienie kosztu wizyty POZ	██████	██████	47 347 zł	██████	9,303	██████	██████	██████	██████	██████
4. Brak dyskontowania kosztów i efektów	██████	██████	95 906 zł	██████	14,077	██████	██████	██████	██████	██████
5. Dyskontowanie kosztów i efektów na tym samym poziomie (5%)	██████	██████	55 123 zł	██████	8,061	██████	██████	██████	██████	██████
6. Nieuwzględnienie wpływu długookresowego stosowania OCS na koszty i użyteczności	██████	██████	55 058 zł	██████	9,265	██████	██████	██████	██████	██████
7. Tablice trwania życia z 2021 r.	██████	██████	54 193 zł	██████	9,106	██████	██████	██████	██████	██████
8. Wpływ czasu trwania zaostrzenia na koszty i użyteczność	██████	██████	47 529 zł	██████	9,303	██████	██████	██████	██████	██████
9. Użyteczności z <i>Lim 2022</i>	██████	██████	55 123 zł	██████	7,874	██████	██████	██████	██████	██████

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Scenariusz	Koszty – TEZ [zł]	w tym koszt TEZSPIRE™	Koszty – SoC [zł]	Efekty- TEZ [QALY]	Efekty – SoC [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICER	CZN progowa TEZSPIRE™ [zł]
10. Użyteczności z <i>Lloyd 2007</i>			55 123 zł		10,245					
11. Śmiertelność związana z astmą z <i>NICE TA565</i>			70 715 zł		12,287					
12. Populacja ITT badań <i>NAVIGATOR / SOURCE</i>			51 679 zł		10,559					

Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariacie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, z perspektywy wspólnej płatnika i świadczeniobiorcy (PPP+P).

Tabela 62. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS, PPP+P.

Scenariusz	Koszty – TEZ [zł]	w tym koszt TEZSPIRE™	Koszty – SoC [zł]	Efekty- TEZ [QALY]	Efekty – SoC [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICER	CZN progowa TEZSPIRE™ [zł]
Podstawowy			56 863 zł		9,303					
1. Koszt podania leków biologicznych- wizyta ambulatoryjna			56 863 zł		9,303					
2. Koszt podania leków biologicznych- hospitalizacja			56 863 zł		9,303					
3. Nieuwzględnienie kosztu wizyty POZ			49 087 zł		9,303					

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Scenariusz	Koszty – TEZ [zł]	w tym koszt TEZSPIRE™	Koszty – SoC [zł]	Efekty- TEZ [QALY]	Efekty – SoC [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICER	CZN progowa TEZSPIRE™ [zł]
4. Brak dyskontowania kosztów i efektów	████████	████████	98 932 zł	████████	14,077	████████	████████	████████	████████	████████
5. Dyskontowanie kosztów i efektów na tym samym poziomie (5%)	████████	████████	56 863 zł	████████	8,061	████████	████████	████████	████████	████████
6. Nieuwzględnienie wpływu długookresowego stosowania OCS na koszty i użyteczności	████████	████████	56 752 zł	████████	9,265	████████	████████	████████	████████	████████
7. Tablice trwania życia z 2021 r.	████████	████████	55 903 zł	████████	9,106	████████	████████	████████	████████	████████
8. Wpływ czasu trwania zaostrzenia na koszty i użyteczność	████████	████████	49 268 zł	████████	9,303	████████	████████	████████	████████	████████
9. Użyteczności z <i>Lim 2022</i>	████████	████████	56 863 zł	████████	7,874	████████	████████	████████	████████	████████
10. Użyteczności z <i>Lloyd 2007</i>	████████	████████	56 863 zł	████████	10,245	████████	████████	████████	████████	████████
11. Śmiertelność związana z astmą z <i>NICE TA565</i>	████████	████████	72 949 zł	████████	12,287	████████	████████	████████	████████	████████
12. Populacja ITT badań <i>NAVIGATOR / SOURCE</i>	████████	████████	53 584 zł	████████	10,559	████████	████████	████████	████████	████████

Największy wpływ na wyniki inkrementalne zaobserwowano w scenariuszu z alternatywnym sposobem naliczania śmiertelności związanej z zaostrzeniami astmy (ok. dwukrotny wzrost ICUR); zmiana ICUR w pozostałych scenariuszach była umiarkowana (<40%).

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

9.2.2.1 Wariant bez uwzględnienia RSS

Perspektywa płatnika publicznego

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariantcie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, z perspektywy płatnika publicznego (PPP).

Tabela 63. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS, PPP.

Scenariusz	Koszty – TEZ [zł]	w tym koszt TEZSPIRE™	Koszty – SoC [zł]	Efekty- TEZ [QALY]	Efekty – SoC [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICER	CZN progowa TEZSPIRE™ [zł]
Podstawowy	██████	██████	55 123 zł	██████	9,303	██████	██████	██████	█	██████
1. Koszt podania leków biologicznych- wizyta ambulatoryjna	██████	██████	55 123 zł	██████	9,303	██████	██████	██████	██████	██████
2. Koszt podania leków biologicznych- hospitalizacja	██████	██████	55 123 zł	██████	9,303	██████	██████	██████	██████	██████
3. Nieuwzględnienie kosztu wizyty POZ	██████	██████	47 347 zł	██████	9,303	██████	██████	██████	██████	██████
4. Brak dyskontowania kosztów i efektów	██████	██████	95 906 zł	██████	14,077	██████	██████	██████	██████	██████
5. Dyskontowanie kosztów i efektów na tym samym poziomie (5%)	██████	██████	55 123 zł	██████	8,061	██████	██████	██████	██████	██████

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Scenariusz	Koszty – TEZ [zł]	w tym koszt TEZSPIRE™	Koszty – SoC [zł]	Efekty- TEZ [QALY]	Efekty – SoC [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICER	CZN progowa TEZSPIRE™ [zł]
6. Nieuwzględnienie wpływu długookresowego stosowania OCS na koszty i użyteczności	████████	████████	55 058 zł	████████	9,265	████████	████████	████████	████████	████████
7. Tablice trwania życia z 2021 r.	████████	████████	54 193 zł	████████	9,106	████████	████████	████████	████████	████████
8. Wpływ czasu trwania zaostrzenia na koszty i użyteczność	████████	████████	47 529 zł	████████	9,303	████████	████████	████████	████████	████████
9. Użyteczności z <i>Lim 2022</i>	████████	████████	55 123 zł	████████	7,874	████████	████████	████████	████████	████████
10. Użyteczności z <i>Lloyd 2007</i>	████████	████████	55 123 zł	████████	10,245	████████	████████	████████	████████	████████
11. Śmiertelność związana z astmą z <i>NICE TA565</i>	████████	████████	70 715 zł	████████	12,287	████████	████████	████████	████████	████████
12. Populacja ITT badań <i>NAVIGATOR / SOURCE</i>	████████	████████	51 679 zł	████████	10,559	████████	████████	████████	████████	████████

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariancie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, z perspektywy wspólnej płatnika i świadczeniobiorcy (PPP+P).

Tabela 64. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS, PPP+P.

Scenariusz	Koszty – TEZ [zł]	w tym koszt TEZSPIRE™	Koszty – SoC [zł]	Efekty- TEZ [QALY]	Efekty – SoC [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICER	CZN progowa TEZSPIRE™ [zł]
Podstawowy			56 863 zł		9,303					
1. Koszt podania leków biologicznych- wizyta ambulatoryjna			56 863 zł		9,303					
2. Koszt podania leków biologicznych- hospitalizacja			56 863 zł		9,303					
3. Nieuwzględnienie kosztu wizyty POZ			49 087 zł		9,303					
4. Brak dyskontowania kosztów i efektów			98 932 zł		14,077					
5. Dyskontowanie kosztów i efektów na tym samym poziomie (5%)			56 863 zł		8,061					
6. Nieuwzględnienie wpływu długookresowego stosowania OCS na koszty i użyteczności			56 752 zł		9,265					
7. Tablice trwania życia z 2021 r.			55 903 zł		9,106					

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Scenariusz	Koszty – TEZ [zł]	w tym koszt TEZSPIRE™	Koszty – SoC [zł]	Efekty- TEZ [QALY]	Efekty – SoC [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICER	CZN progowa TEZSPIRE™ [zł]
8. Wpływ czasu trwania zaostrzenia na koszty i użyteczność	████████	████████	49 268 zł	████████	9,303	████████	████████	████████	████████	████████
9. Użyteczności z <i>Lim 2022</i>	████████	████████	56 863 zł	████████	7,874	████████	████████	████████	████████	████████
10. Użyteczności z <i>Lloyd 2007</i>	████████	████████	56 863 zł	████████	10,245	████████	████████	████████	████████	████████
11. Śmiertelność związana z astmą z <i>NICE TA565</i>	████████	████████	72 949 zł	████████	12,287	████████	████████	████████	████████	████████
12. Populacja ITT badań <i>NAVIGATOR / SOURCE</i>	████████	████████	53 584 zł	████████	10,559	████████	████████	████████	████████	████████

Największy wpływ na wyniki inkrementalne zaobserwowano w scenariuszu z alternatywnym sposobem naliczania śmiertelności związanej z zaostrzeniami astmy (ok. dwukrotny wzrost ICUR); zmiana ICUR w pozostałych scenariuszach była umiarkowana (<40%).

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

9.2.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

Głównym celem analizy probabilistycznej jest zbadanie czułości modelu na niepewności dotyczące przyjętych w analizie wartości parametrów wejściowych, w szczególności analiza czy zmiany wyniku modelu mają charakter ciągły względem zmian wartości parametrów wejściowych (mała zmiana parametru prowadzi do małej zmiany wyników).

Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności (PSA, z ang. *Probabilistic Sensitivity Analysis*) dla przeprowadzonych 1 000 iteracji przedstawiono w kolejnych dwóch podrozdziałach, odrębnie dla wariantu uwzględniającego zaproponowany przez Wnioskodawcę RSS oraz bez jego uwzględnienia.

9.2.3.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

Perspektywa płatnika publicznego

Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności dla wariantu uwzględniającego RSS z perspektywy płatnika publicznego w tabeli poniżej (Tabela 65).

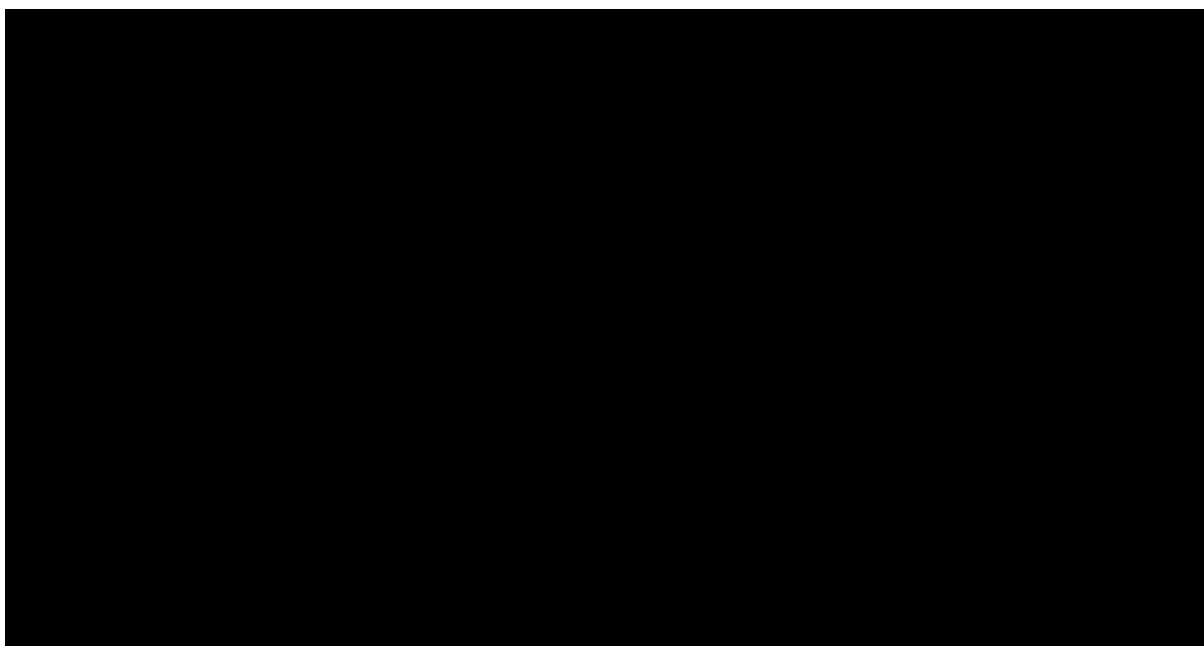
Tabela 65. Wyniki PSA w wariancie z uwzględnieniem RSS, PPP.

Strategia leczenia	Tezepelumab	SoC	Inkrementalne
Całkowite koszty	██████ zł	55 100 zł	██████ zł
Efekty zdrowotne	██████	9,294 QALY	██████
ICUR		██████ zł/QALY	

Średni koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w analizie probabilistycznej wyniósł ██████ zł/QALY.

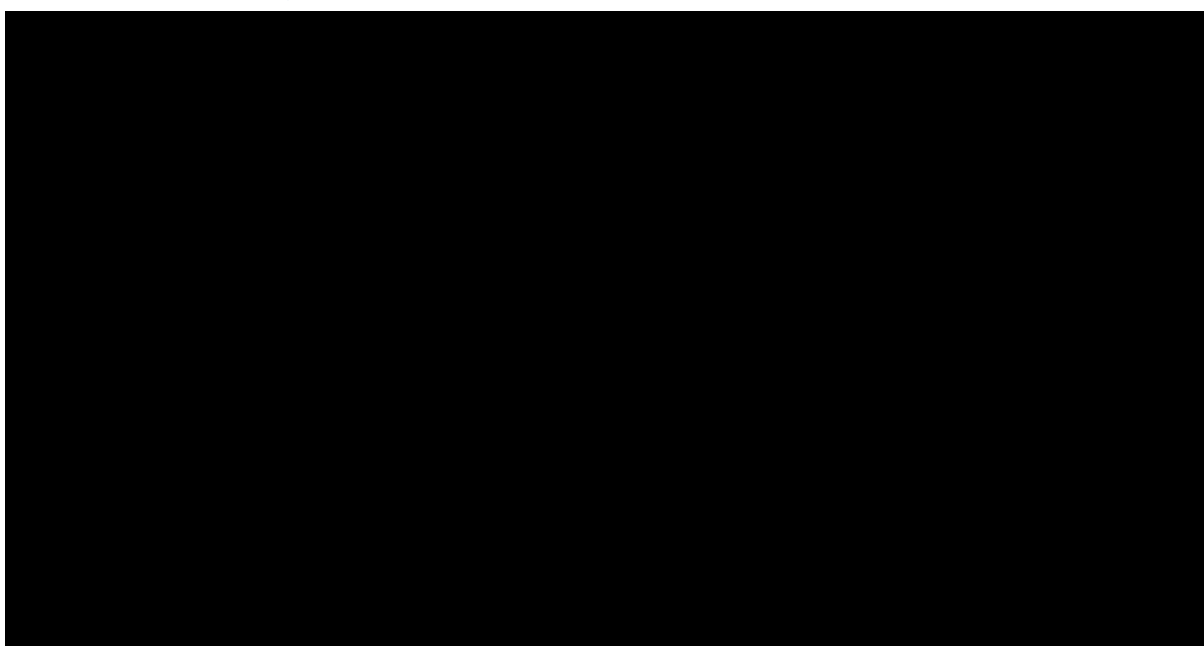
Niepewność wyników modelu w analizie probabilistycznej przedstawiono graficznie za pomocą wykresu rozrzutu (z ang. *scatter-plot*), w którym każdy punkt umieszczony w płaszczyźnie koszt – użyteczność przedstawia różnicę całkowitych kosztów oraz różnicę wyników zdrowotnych (QALY) między ramionami tezepelumabu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

Wykres 6. Wykres rozrzutu wyników analizy kosztów-użyteczności tezepelumabu względem SoC (z uwzględnieniem RSS, PPP).



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

Wykres 7. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności tezepelumabu względem SoC (z uwzględnieniem RSS, PPP).



Z perspektywy płatnika publicznego prawdopodobieństwo efektywności kosztów tezepelumabu przy ustawowym progu opłacalności dla technologii medycznych (176 tys. zł/QALY) wynosi █% w analizie kosztów-użyteczności w wariantcie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka.

Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta

Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności dla wariantu uwzględniającego RSS z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta w tabeli poniżej (Tabela 65).

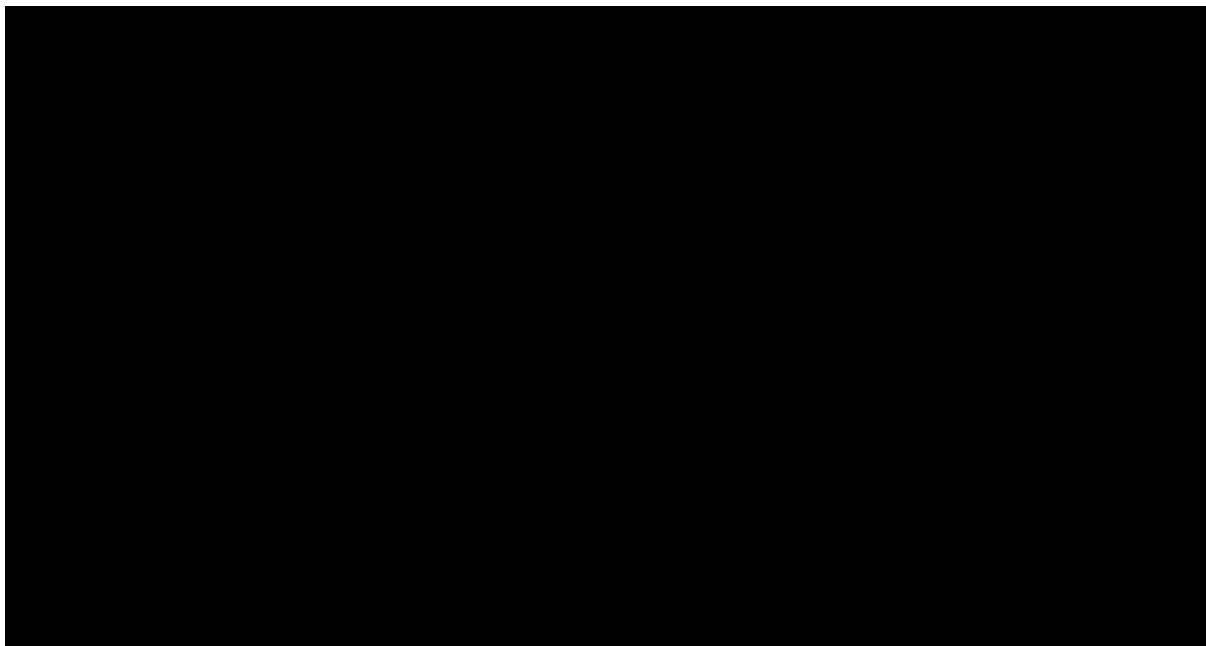
Tabela 66. Wyniki PSA w wariantcie z uwzględnieniem RSS, PPP+P.

Strategia leczenia	Tezepelumab	SoC	Inkrementalne
Całkowite koszty	█ zł	56 781 zł	█ zł
Efekty zdrowotne	█	9,294 QALY	█
ICUR	█ zł/QALY		

Średni koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w analizie probabilistycznej wyniósł █ zł/QALY.

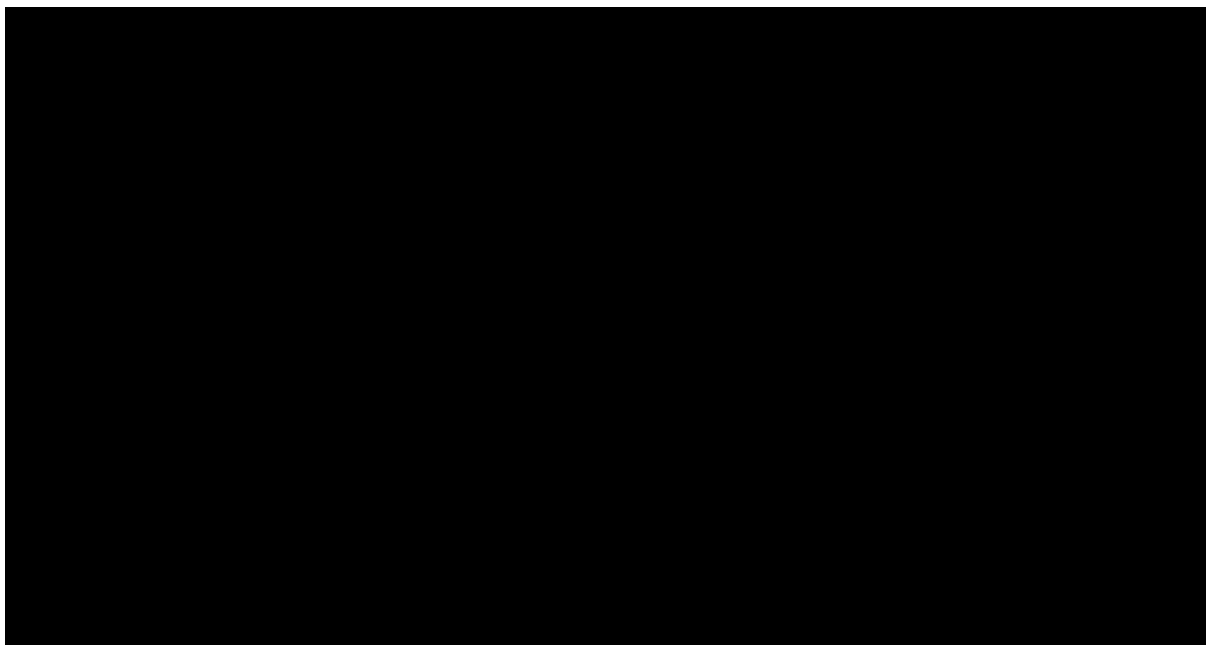
Niepewność wyników modelu w analizie probabilistycznej przedstawiono graficznie za pomocą wykresu rozrzutu (z ang. *scatter-plot*), w którym każdy punkt umieszczony w płaszczyźnie koszt – użyteczność przedstawia różnicę całkowitych kosztów oraz różnicę wyników zdrowotnych (QALY) między ramionami tezepelumabu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

Wykres 8. Wykres rozrzutu wyników analizy kosztów-użyteczności tezepelumabu względem SoC (z uwzględnieniem RSS, PPP+P).



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

Wykres 9. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności tezepelumabu względem SoC (z uwzględnieniem RSS, PPP+P).



Z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta prawdopodobieństwo efektywności kosztów tezepelumabu przy ustawowym progu opłacalności dla technologii medycznych (176 tys. zł/QALY) wynosi █% w analizie kosztów-żyteczności w wariacie uwzględniającym proponowany instrument ryzyka.

9.2.3.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

Perspektywa płatnika publicznego

Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-żyteczności dla wariantu nie uwzględniającego RSS z perspektywy płatnika publicznego w tabeli poniżej (Tabela 65).

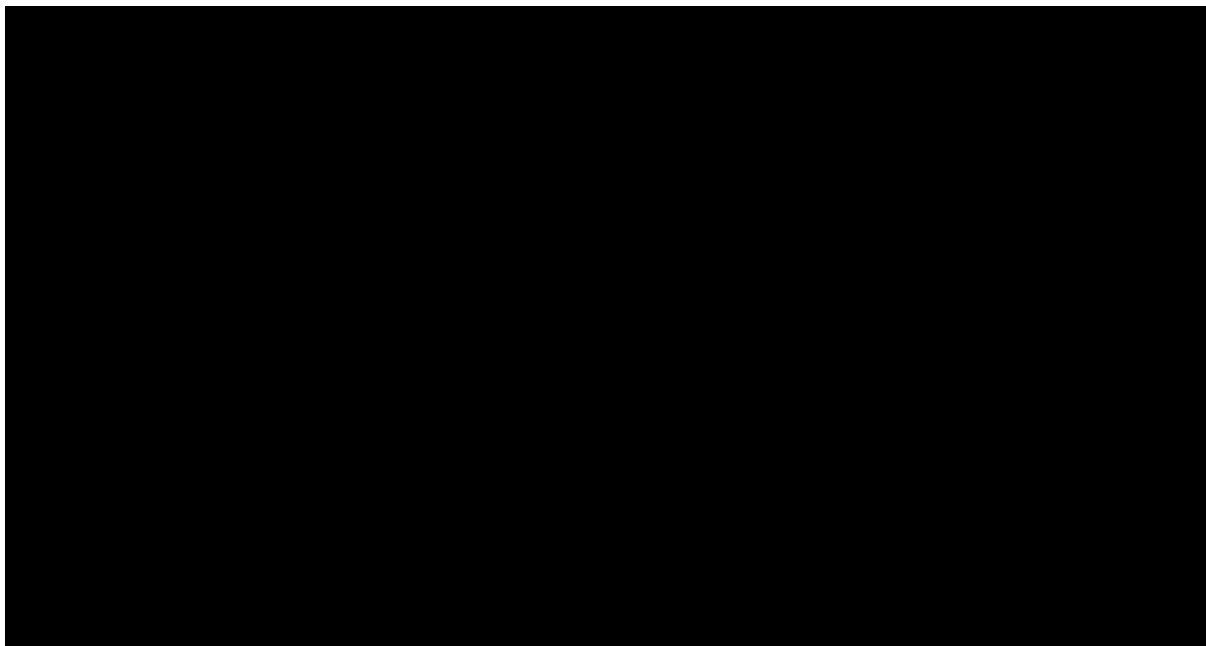
Tabela 67. Wyniki PSA w wariacie bez uwzględnienia RSS, PPP.

Strategia leczenia	Tezepelumab	SoC	Inkrementalne
Całkowite koszty	█ zł	55 042 zł	█ zł
Efekty zdrowotne	█	9,294 QALY	█
ICUR	█ zł/QALY		

Średni koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w analizie probabilistycznej wyniósł █ zł/QALY.

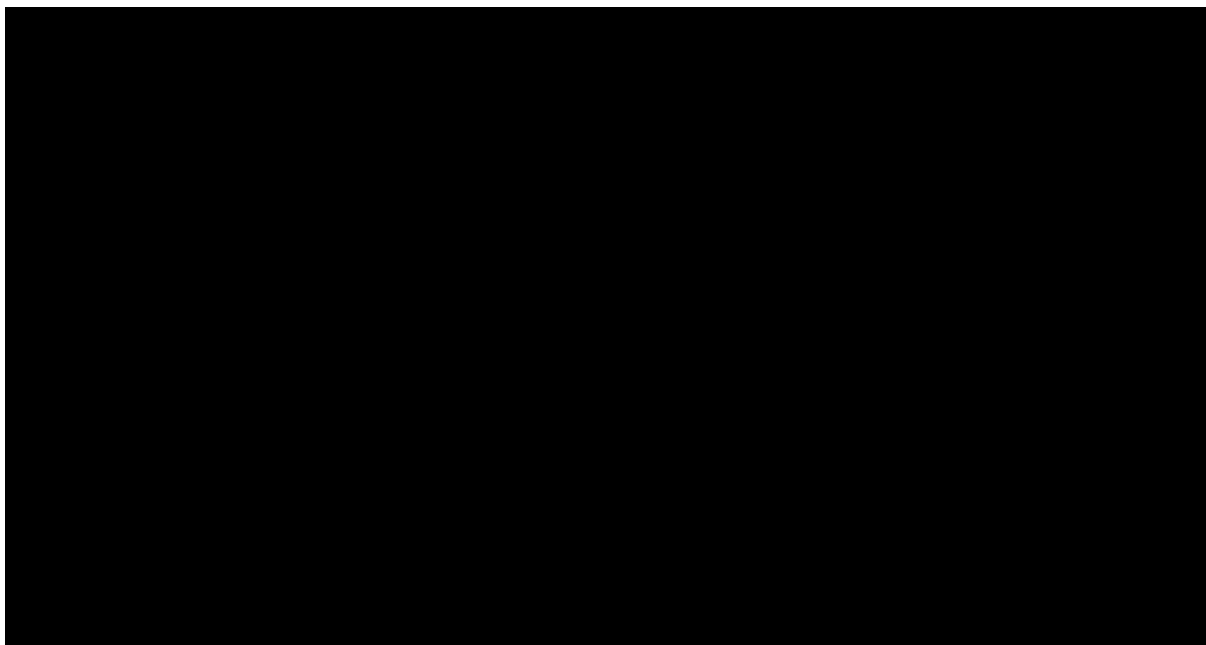
Niepewność wyników modelu w analizie probabilistycznej przedstawiono graficznie za pomocą wykresu rozrzutu (z ang. *scatter-plot*), w którym każdy punkt umieszczony w płaszczyźnie koszt – użyteczność przedstawia różnicę całkowitych kosztów oraz różnicę wyników zdrowotnych (QALY) między ramionami tezepelumabu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

Wykres 10. Wykres rozrzutu wyników analizy kosztów-użyteczności tezepelumabu względem SoC (bez uwzględnieniem RSS, PPP).



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

Wykres 11. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności tezepelumabu względem SoC (bez uwzględnienia RSS, PPP).



Z perspektywy płatnika publicznego prawdopodobieństwo efektywności kosztów tezepelumabu przy ustawowym progu opłacalności dla technologii medycznych (176 tys. zł/QALY) wynosi ■% w analizie kosztów-żyteczności bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-żyteczności dla wariantu nie uwzględniającego RSS z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta w tabeli poniżej (Tabela 65).

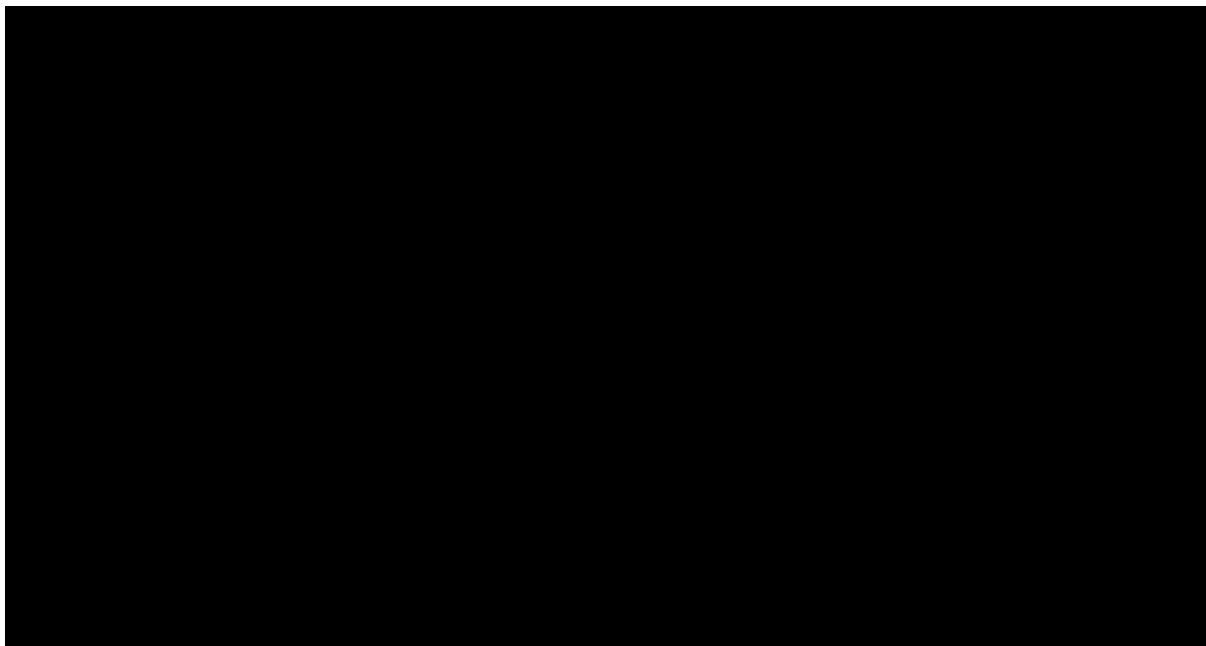
Tabela 68. Wyniki PSA w wariancie bez uwzględnienia RSS, PPP+P.

Strategia leczenia	Tezepelumab	SoC	Inkrementalne
Całkowite koszty	■ zł	56 781 zł	■ zł
Efekty zdrowotne	■	9,294 QALY	■
ICUR	■ zł/QALY		

Średni koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w analizie probabilistycznej wyniósł ■ zł/QALY.

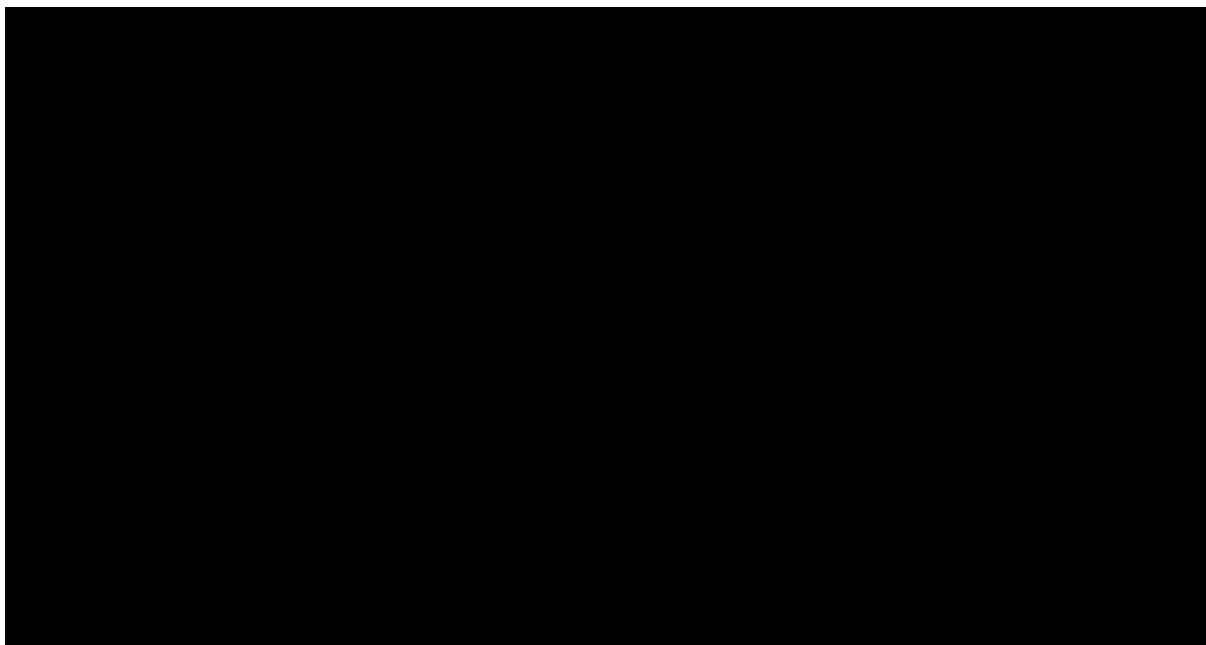
Niepewność wyników modelu w analizie probabilistycznej przedstawiono graficznie za pomocą wykresu rozrzutu (z ang. *scatter-plot*), w którym każdy punkt umieszczony w płaszczyźnie koszt – użyteczność przedstawia różnicę całkowitych kosztów oraz różnicę wyników zdrowotnych (QALY) między ramionami tezepelumabu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

Wykres 12. Wykres rozrzutu wyników analizy kosztów-użyteczności tezepelumabu względem SoC (bez uwzględnienia RSS, PPP+P).



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

Wykres 13. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności tezepelumabu względem SoC (bez uwzględnienia RSS, PPP+P).



Z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta prawdopodobieństwo efektywności kosztów tezepelumabu przy ustawowym progu opłacalności dla technologii medycznych (176 tys. zł/QALY) wynosi ■% w analizie kosztów-użyteczności w wariancie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

10 Dyskusja

Celem przeprowadzonej analizy była ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktu TEZSPIRE™ (tezepelumab) w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym stosowanym w leczeniu podtrzymującym. Lek TEZSPIRE™ będzie refundowany w ramach nowego programu lekowego „Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82)”. Głównym źródłem danych dla modelu farmakoekonomicznego były rejestracyjne, randomizowane badania kliniczne III fazy *NAVIGATOR* oraz *SOURCE*. Jako podstawowy komparator w analizie kosztów-użyteczności przyjęto leczenie standardowe (ICS +LABA, OCS), w analizie minimalizacji kosztów komparatorami były leki biologiczne aktualnie dostępne w ramach programu lekowego: benralizumab, mepolizumab, dupilumab oraz omalizumab. Dodatkowo wyniki przedstawiono również w porównaniu do średniego ważonego kosztu terapii biologicznej.

Biorąc pod uwagę wpływ rozważanego problemu zdrowotnego na jakość i długość życia chorych (w szczególności w odniesieniu do klinicznie istotnych zaostrzeń astmy, związanych z wyższym ryzykiem zgonu i pogorszeniem jakości życia) oraz istotność różnic w skuteczności leczenia między ocenianą interwencją, a komparatorem, za najbardziej odpowiednią technikę analityczną w ocenie ekonomicznej tezepelumabu w porównaniu z mepolizumabem, omalizumabem, benralizumabem oraz dupilumabem przyjęto analizę minimalizacji kosztów (CMA), natomiast w przypadku porównania z leczeniem standardowym (SoC) – analizę kosztów-użyteczności (CUA).

Analizę CUA przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim, przyjmując perspektywę płatnika publicznego uwzględniając rekomendowane przez AOTMiT stopy dyskontowania wynoszące 3,5% rocznie dla efektów klinicznych oraz 5% rocznie dla kosztów. Natomiast wyniki CMA przedstawiono dwuletnim horyzoncie czasowym, oszacowania dla drugiego roku zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowanej w wysokości 5% dla kosztów w drugim roku.

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

W analizie minimalizacji kosztów średni całkowity koszt leczenia pacjentów z ciężką niekontrolowaną astmą oszacowano na ██████ zł dla tezepelumabu w wariantcie uwzględniającym proponowany RSS, z perspektywy płatnika publicznego. Koszt leczenia uśrednionym komparatorem wynosi ██████ zł i jest ██████ zł w porównaniu do terapii lekiem TEZSPIRE™. W wariantcie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka z perspektywy płatnika publicznego wartość wskaźnika ICUR wyniosła ██████ zł/QALY i znalazła się ██████ progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (175 926 zł/QALY).

Dla potwierdzenia wyników wariantu podstawowego przeprowadzono analizę wrażliwości – deterministyczną oraz probabilistyczną, których wyniki były spójne z analizą podstawową.

Celem porównania uzyskanych wyników z innymi opracowaniami, przeprowadzono wyszukiwanie badań ekonomicznych dla rozważanej interwencji w bazach publikacji medycznych (Rozdział 12.2, str.144). Do wyników przeglądu włączono trzy analizy ekonomiczne porównujące tezepelumab (stosowany jako terapia dodana do leczenia standardowego) do samego leczenia standardowego (z uwzględnieniem OCS) – *ICER 2023*, *CADTH 2023* oraz *NICE 2023*. W każdej z włączonych analiz ocena wyników klinicznych oparta była na badaniach RCT *NAVIGATE*, gdzie populację docelową stanowili pacjenci w wieku 12 lat chorzy na ciężką, niekontrolowaną astmę oraz *SOURCE*, przeprowadzonym w populacji dorosłych chorych na astmę ciężką przewlekłe leczonych OCS. Wszystkie trzy analizy przeprowadzone metodą analizy kosztów-użyteczności korzystały z modelu o analogicznej strukturze, co przedstawiony w niniejszym dokumencie, jednak ze względu na różne charakterystyki systemów ochrony zdrowia, trudno bezpośrednio zestawić ze sobą osiągnięte w nich wyniki dotyczące kosztów. Inkrementalny efekt zdrowotny w analizach *ICER 2023* i *CADTH 2023* wynosił 1,1 QALY i był nieco niższy od uzyskanego w niniejszej analizie (1,66 QALY), co może wynikać z różnych źródeł oszacowania śmiertelności związanej z astmą oraz uwzględnionej populacji. W analizie *NICE 2023*, opartej na wynikach w podgrupie zgodnej z niniejszą analizą (co najmniej 3 zaostrzenia w poprzednim roku), efekty zdrowotne nie zostały ujawnione.

11 Wnioski końcowe

Analiza minimalizacji kosztów

Koszt tezepelumabu w horyzoncie dwuletnim oszacowano na ██████ zł w wariantcie uwzględniającym proponowany RSS i jest o ██████ zł niższy w porównaniu do uśrednionego kosztu leczenia biologicznego z zastosowaniem leków obecnie refundowanych w programie B.44 (omalizumab, mepolizumab, benralizumab, dupilumab).

Analiza kosztów użyteczności

Zastosowanie produktu leczniczego TEZSPIRE™ (tezepelumab) w terapii ciężkiej astmy stanowi bardziej skuteczną i bardziej kosztowną strategię w stosunku do obecnie stosowanego leczenia standardowego, na które składa się połączenie ICS+LABA oraz stosowane przewlekłe doustne glikokortykosteroidy.

Wartość wskaźnika ICUR wyniosła ██████ zł/QALY i znalazła się ██████ progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (175 926 zł/QALY).

Tezepelumab jest przeciwciałem blokującym aktywność nabłonkowej cytokiny TSLP, poprzez związanie się z nią i uniemożliwienie jej przyłączenia się do receptora. W przebiegu astmy, czynniki wyzwalające, zarówno alergiczne jak i niealergiczne, wywołują wytwarzanie TSLP. Z uwagi na fakt, że TSLP znajduje się na szczycie kaskady zapalnej w astmie zahamowanie jej działania poprzez podanie tezepelumabu powoduje zmniejszenie stężenia wielu biomarkerów i cytokin związanych ze stanem zapalnym dróg oddechowych, w tym tych biomarkerów charakterystycznych dla fenotypu alergicznego oraz eozynofilowego/Th2-zależnego astmy – eozynofilii i IgE. Umożliwia to efektywne działanie leku niezależnie od fenotypu astmy ciężkiej. Proponowane kryteria umożliwiają pacjentom dostęp do leczenia tezepelumabem w ramach programu lekowego, bez wskazywania parametrów wymagających identyfikacji fenotypu astmy oraz pozwolą na objęcie leczeniem biologicznym pacjentów obecnie pozbawionych dostępu do jakiegokolwiek z terapii biologicznych, u których w chwili obecnej nierzadko stosuje się obciążające dla organizmu GKS systemowe. Z drugiej strony, w przypadku pacjentów spełniających kryteria włączenia do obecnego programu lekowego, zwiększy spektrum dostępnych leków biologicznych (*APD TEZSPIRE™ 2023*).

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

12 Załączniki

12.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKTOWANE]	bieżące konsultacje
[REDAKTOWANE]	modelowanie, w tym dostosowanie modelu do warunków polskich opis metodyki analizy analiza kosztów walidacja modelu przegląd systematyczny użyteczności przegląd systematyczny analiz ekonomicznych opis ograniczeń analizy, dyskusja
[REDAKTOWANE]	modelowanie, w tym dostosowanie modelu do warunków polskich analiza kosztów przeprowadzenie obliczeń i opis wyników przygotowanie oraz przeprowadzenie analizy wrażliwości bieżące konsultacje korekta i formatowanie tekstu
[REDAKTOWANE]	opis wyników, korekta i formatowanie tekstu
[REDAKTOWANE]	bieżące konsultacje korekta i formatowanie tekstu ocena jakości raportu i ostateczna weryfikacja raportu

12.2 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

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

12.2.1 Cel

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

12.2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia badań do przeglądu:

- Populacja: dorośli pacjenci i młodzież w wieku 12 lat i starsza z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym stosowanym w leczeniu podtrzymującym
- Interwencja: tezepelumab we wstrzyknięciach podskórnych, dawkowanie zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego (*ChPL Tezspire™*);
- Komparator: standardowe postępowanie bez zastosowania leku biologicznego (SoC) lub z zastosowaniem leku biologicznego innego niż benralizumab, dopuszczonego do obrotu w rozpatrywanym wskazaniu;
- Metodyka: analiza ekonomiczna (analiza kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów);
- Typ publikacji: wyniki analizy opublikowane w pełnotekstowym artykule w czasopiśmie naukowym lub w rekomendacji agencji HTA, pełny raport z analizy (dostępny *online*) lub doniesienie konferencyjne zawierające opis kluczowych elementów metodyki i wyników co najmniej wariantu podstawowego;
- Język publikacji: polski, angielski.

Kryteria wykluczenia badań:

- Populacja: inna niż wskazana w kryteriach włączenia badań;
- Komparator: inna niż wskazana w kryteriach włączenia badań;
- Metodyka: inna niż wskazana w kryteriach włączenia badań;
- Typ publikacji: doniesienie konferencyjne niezawierające istotnych informacji dotyczących metodyki i/lub wyników analizy, raport lub rekomendacja z ukrytymi (zaczernionymi) wynikami i/lub kluczowymi założeniami metodyki analizy, doniesienie konferencyjne dotyczące wyników analizy dostępnej także w postaci publikacji lub raportu pełnotekstowego.

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

12.2.3 Strategia wyszukiwania i źródeła

Wyszukiwanie opublikowanych analiz ekonomicznych przeprowadzono 17 kwietnia 2023 roku, zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w bazach informacji medycznej Pubmed oraz Cochrane Library. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o wysokiej czułości (słowa kluczowe dla interwencji), przedstawioną w tabeli poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe ani dotyczące języka publikacji.

Tabela 69. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku TEZSPIRE™ – *Pubmed*.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	Tezepelumab	141
2	economic OR pharmacoeconomic OR cost*	1 815 113
4	#1 AND #2	8

Tabela 70. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku TEZSPIRE™ – *Cochrane Library*.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	Tezepelumab	145
2	economic OR pharmacoeconomic OR cost*	107 249
3	#1 AND #2	3

Analiz ekonomicznych oceniających rozpatrywaną technologię medyczną uzupełniającą (data wyszukiwania: 17 kwietnia 2023 r.) poszukiwano także w rekomendacjach refundacyjnych, raportach HTA i innych dokumentach publikowanych w serwisach internetowych następujących agencji HTA:

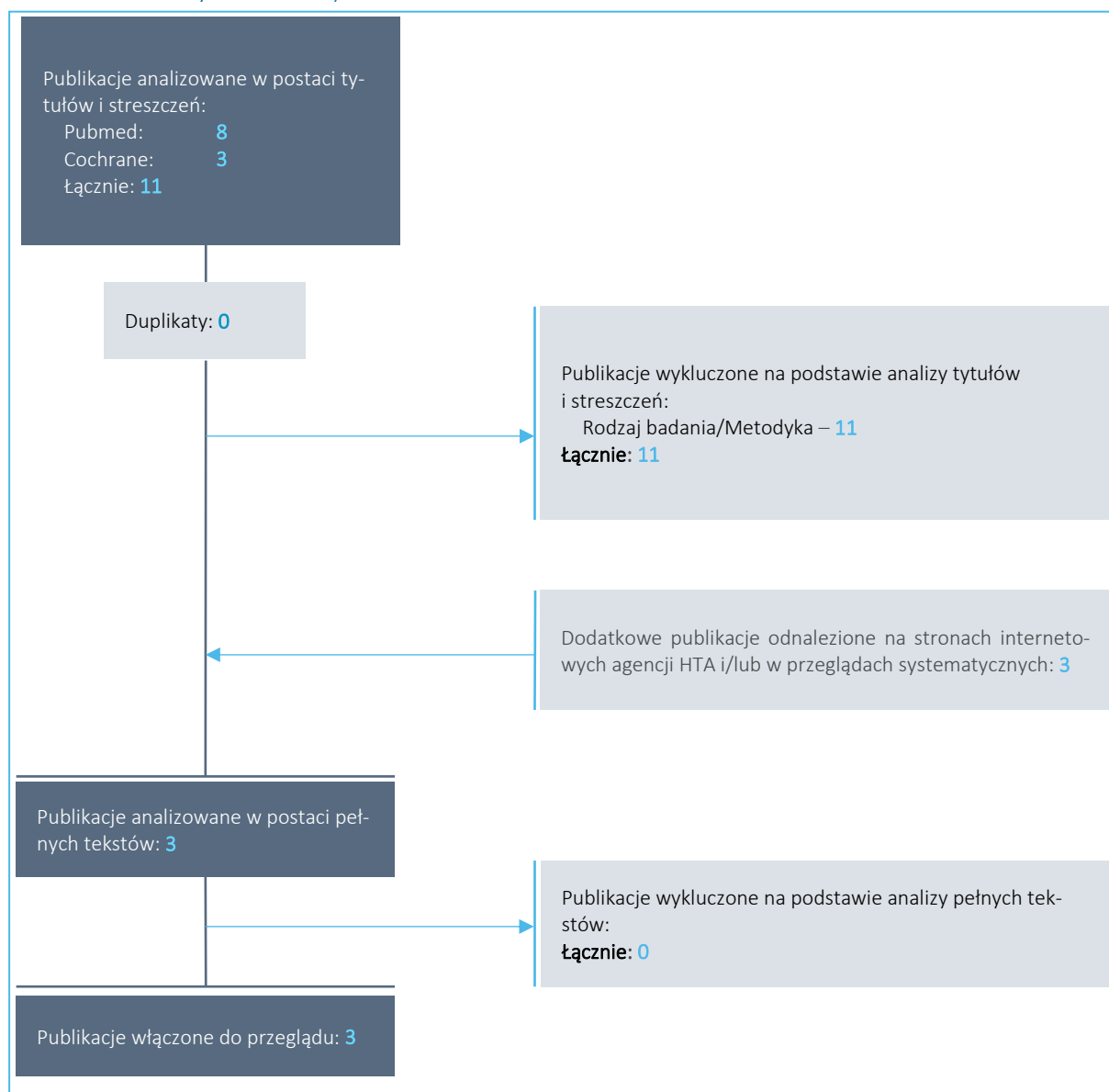
- Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT);
- *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG);
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH);
- *European Network for Health Technology Assessment* (EUnetHTA);
- *Haute Autorite de Sante* (HAS);
- *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG);
- *National Centre for Pharmacoeconomics* (NCPE);
- *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE);
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC);
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee* (PTAC);
- *Scottish Medicines Consortium* (SMC).

W celu identyfikacji dodatkowych referencji weryfikowano także treść systematycznych przeglądów analiz ekonomicznych, odnalezionych w bazach piśmiennictwa medycznego oraz przeprowadzono szybką kwerendę w wyszukiwarce *Google*.

12.2.4 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 11 publikacji. Odnalezione doniesienia naukowe było wstępnie analizowane na poziomie tytułu i abstraktu, a następnie na podstawie pełnego tekstu.

Wykres 14. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla tezepelumabu (produkt leczniczy TEZSPIRE™).



W bazach bibliograficznych zidentyfikowano łącznie 11 rekordów, które poddano selekcji na podstawie tytułów i streszczeń; z tego żadnej publikacji nie zakwalifikowano do etapu selekcji na podstawie pełnych tekstów publikacji. W innych źródłach (strony agencji HTA, przeglądy systematyczne analiz ekonomicznych, szybki przegląd przez Google) zidentyfikowano 3 dodatkowe prace, które również zakwalifikowano do etapu weryfikacji raportów pełnotekstowych. Łącznie w postaci pełnych tekstów przeanalizowano 14 prac, z których 11 wykluczono z przeglądu z uwagi na rodzaj badania (2 publikacje zawierające opis i wyniki metaanaliz, 7 opracowań nt. wyników klinicznych terapii biologicznych, 1 badanie mające na celu ocenę dynamiki zmian cen leku oraz 1 analiza bibliometryczna). Wyniki każdego z etapów wyszukiwania zaprezentowano także na diagramie (Wykres 14).

Kryteria włączenia do przeglądu spełniły **3 analizy ekonomiczne**, przeprowadzone dla populacji chorych na ciężką, niekontrolowaną astmę, porównujące tezepelumab (stosowany jako terapia dodana do leczenia standardowego) do samego leczenia standardowego (z uwzględnieniem OCS) – *ICER 2023*, *CADTH 2023* oraz *NICE 2023*. W każdej z włączonych analiz ocena wyników klinicznych oparta była na badaniach RCT *NAVIGATOR*, gdzie populacje docelową stanowili pacjenci w wieku 12 lat chorzy na ciężką, niekontrolowaną astmę oraz *SOURCE*, przeprowadzonym w populacji dorosłych chorych na astmę ciężką przewlekłe leczonych OCS.

Analizy ekonomiczne opisane w publikacjach *NICE 2023* i *CADTH 2023* zostały opracowane na potrzeby oceny HTA z perspektywy płatników publicznych (odpowiednio Wielkiej Brytanii i Kanady) i przedłożone przez podmioty odpowiedzialne do weryfikacji agencji HTA. Publikacja *ICER 2023* została opracowana przez niezależną organizację badawczą typu non-profit *The Institute for Clinical and Economic Review* w celu oceny skuteczności klinicznej oraz opłacalności terapii tezepelumabem w leczeniu ciężkiej astmy.

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

Tabela 71. Przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych dla leku TEZSPIRE™ w leczeniu ciężkiej niekontrolowanej astmy.

Nazwa, kraj	Populacja	Porównanie	Metodyka	Wyniki analizy podstawowej
<i>CADTH 2023</i> , Kanada	Chorzy w wieku powyżej 12 lat na ciężką, niekontrolowaną astmę	TEZ + SoC vs SoC (wysokie dawki ICS/LABA, OCS)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Typ analizy: CUA ▪ Perspektywa: płatnika świadczeń zdrowotnych ▪ Metoda modelowania: model Markowa ▪ Stany w modelu: pięć stanów zdrowotnych (astma kontrolowana ACQ < 1,5, astma 	<p>Analiza wnioskodawcy:</p> <p><u>ICUR: 184 075 \$/QALY</u></p> <p>Δkoszty: 207 101 \$</p> <p>ΔQALY: 1,13</p>

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Nazwa, kraj	Populacja	Porównanie	Metodyka	Wyniki analizy podstawowej
			<ul style="list-style-type: none"> niekontrolowana ACQ $\geq 1,5$, niekontrolowana wcześniej astma z zaostrzeniami, kontrolowana wcześniej astma z zaostrzeniami, zgon) ▪ Horyzont: dożywotni (ok. 50 lat) ▪ Dyskontowanie: 1,5%- koszty i wyniki zdrowotne ▪ Źródła danych klinicznych: badania NAVIGATOR i SOURCE ▪ Źródła wag użyteczności: badania NAVIGATOR, SOURCE oraz publikacja Xie 2015¹ ▪ Próg opłacalności: 50 000 \$/QALY 	<p>Analiza CADTH: <u>ICUR: 1 334 178 \$/QALY</u> Δkoszty: 228 312 \$ ΔQALY: 0,171</p> <p>Wnioski CADTH: redukcja ceny TEZ wymagana do osiągnięcia efektywności kosztów w populacji chorych na astmę ciężką wynosi 95%</p>
ICER 2023, Stany Zjednoczone	Pacjenci z rozpoznaniem ciężkiej, niekontrolowanej astmy Dodatkowa subpopulacja: pacjenci z astmą eozynofilową, pacjenci z astmą alergiczną	TEZ + SoC vs SoC (analiza podstawowa)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Typ analizy: CUA, CEA ▪ Perspektywa: płatnika świadczeń zdrowotnych i perspektywa społeczna ▪ Metoda modelowania: model Markowa oparty na kohorcie, cykle 2-tygodniowe ▪ Stany w modelu: brak zaostrzenia (codzienne objawy astmy), zaostrzenie astmy ((1) wymagając zwiększenia dawki OCS, (2) wymagające wizyty na SOR, (2) prowadzące do hospitalizacji), zgon ▪ Horyzont: dożywotni ▪ Dyskontowanie: 3%- koszty i wyniki zdrowotne ▪ Źródła danych klinicznych: NAVIGATOR, PATHWAY, CHRONICLE, SOURCE ▪ Źródła użyteczności: NAVIGATOR, PATHWAY ▪ Próg opłacalności: bd. 	<p>Analiza podstawowa: <u>ICUR: 430 000 \$/QALY</u> ICER: 1 480 000 \$/LYG Δkoszty: 469 000 \$* ΔQALY: 1,09 ΔLY: 0,31*</p>
NICE 2023, Wielka Brytania	Pacjenci w wieku powyżej 12 lat z rozpoznaniem ciężkiej niekontrolowanej astmy, stosujący wysokie dawki ICS, inne leczenie podtrzymujące, mający co najmniej 3 zaostrzenia lub przewlekłe stosowanie OCS	TEZ + SoC vs SoC, BEN + SoC, MEP + SoC, OMA + SoC, DUP + SoC, RES + SoC	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Typ analizy: CUA ▪ Perspektywa: płatnika świadczeń zdrowotnych ▪ Metoda modelowania: model Markowa, długość cyklu 4 tygodnie ▪ Stany w modelu: pięć stanów zdrowotnych (astma kontrolowana ACQ < 1,5, astma niekontrolowana ACQ $\geq 1,5$, niekontrolowana astma z zaostrzeniami, astma kontrolowana z zaostrzeniami, zgon) ▪ Horyzont: dożywotni (60 lat) ▪ Dyskontowanie: 3,5% koszty i wyniki zdrowotne ▪ Źródła danych klinicznych: NAVIGATOR, SOURCE, PATHWAY ▪ Źródła wag użyteczności: NAVIGATOR, SOURCE, Sullivan 2011 ▪ Próg opłacalności: 30 000 £/QALY 	<p>Analiza wnioskodawcy: <u>ICUR^{2,3}:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ TEZ + SoC vs SoC: 17 251 £/QALY ▪ TEZ + SoC vs MEP + SoC: dominujący ▪ TEZ + SoC vs BEN + SoC: dominujący ▪ TEZ + SoC vs DUP + SoC: dominujący ▪ TEZ + SoC vs OMA + SoC: dominujący ▪ TEZ + SoC vs RES + SoC: dominujący <p>Komentarz NICE: W pełnych analizach inkrementalnych dla pacjentów kwalifikujących się do leczenia anty-IL-5 i pacjentów kwalifikujących się do</p>

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Nazwa, kraj	Populacja	Porównanie	Metodyka	Wyniki analizy podstawowej
				leczenia reslizumabem, leczenie tezepelumabem wiązało się z najwyższymi wynikami QALY i najniższymi kosztami.

1 Xie F, Pullenayegum E, Gaebel K, et al. A time trade-off-derived value set of the EQ-5D-5L for Canada. *Med Care*. 2016;54(1):98-105;

2 wyniki uwzględniające koszty tezepelumabu z PAS;

3 nie przedstawiono szczegółowych wyników ze względu na niejawny mechanizm PAS;

PAS – „program dostępu pacjentów”, instrument dzielenia ryzyka (z ang. *patient access scheme*);

* obliczone na podstawie dostępnych danych.

Wszystkie zidentyfikowane analizy użyteczności kosztów (*ICER 2023*, *CADTH 2023*, *NICE 2023*) były oparte na modelach Markowa o zbliżonej strukturze, a kluczowe wyniki kliniczne zaczerpnięto z badań z randomizacją *NAVIGATOR* oraz *SOURCE*. W modelu *ICER 2023* wyróżniono trzy stany zdrowotne (stan braku zaostrzenia, zaostrzenie i zgon), natomiast w modelach brytyjskim i kanadyjskim wyróżniono pięć stanów zdrowych (astma kontrolowana $ACQ < 1,5$, astma niekontrolowana $ACQ \geq 1,5$, niekontrolowana astma z zaostrzeniami, astma kontrolowana z zaostrzeniami, zgon). Populację docelową w badaniu *ICER 2023* stanowili dorośli pacjenci z ciężką niekontrolowaną astmą, a komparatorem dla terapii tezepelumabem było leczenie standardowe. Populację docelową w *CADTH 2023* byli chorzy na niekontrolowaną ciężką astmę w wieku powyżej 12 lat, otrzymujący terapię tezepelumabem (+ SoC) lub wyłącznie SoC (wysokie dawki ICS/LABA, OCS). Natomiast w opracowaniu ekonomicznym *NICE 2023* populacja docelowa została scharakteryzowana jako chorzy w wieku powyżej 12 lat z ciężką astmą, którzy nie są wystarczająco kontrolowani pomimo stosowania wysokich dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym leczeniem podtrzymującym, u których w poprzednim roku wystąpiły co najmniej 3 zaostrzenia lub przyjmują przewlekle kortykosteroidy. W analizie *NICE 2023* terapię tezepelumabem (+ SoC) porównywano z leczeniem SoC a także z terapiami lekami biologicznymi w skojarzeniu z SoC (benralizumab, mepolizumab, omalizumab, dupilumab) (*NICE 2023*). W wszystkich modelach przyjęto dożywotni horyzont czasowy i stopę dyskontową jednakową dla kosztów i wyników zdrowotnych, (1,5% w *CADTH 2023*, 3% w *ICER 2023* oraz 3,5% w *NICE 2023*).

Wyniki analizy ekonomicznej *NICE* dla porównania tezepelumabu z terapią standardową, wartość ICUR oszacowano na 17 251 £/QALY. Wyniki porównania TEZ z lekami biologicznymi zostały utajnione ze względu na zastosowanie niejawnych kosztów leków (*NICE 2023*). Zarówno w analizie przedłożonej do *CADTH* jak i w analizie *ICER 2023* podstawowa wartość ICUR była wyższa od przyjętych progów opłacalności. W analizie *ICER 2023* wartość inkrementalnego wskaźnika opłacalności wyniosła 430 000 \$/QALY, natomiast w kanadyjskiej rekomendacji przedstawiono wartość wskaźnika ICUR obliczoną przez wnioskodawcę na 184 075 \$/QALY oraz wartość oszacowaną przez analityków *CADTH*, w wysokości

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

1 334 178 \$/QALY. Agencja CADTH zalecała wnioskodawcy redukcję ceny tezepelumabu wymaganą do osiągnięcia efektywności kosztów w populacji chorych na astmę ciężką o 95%.

12.3 Alternatywne źródło śmiertelności związanej z astmą (NICE TA565)

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

Badanie *Watson 2007* zawiera dane odnośnie śmiertelność w okresie pięciu lat, stratyfikowaną według wieku, w populacji pacjentów z ciężką astmą po przyjęciu do szpitala. W przypadku zaostrzeń niewymagających hospitalizacji pacjenta, dane te połączono z odsetkami zgonów przypisanych do danej kategorii zaostrzenia według lokalizacji zgonu podanej w *NRAD 2014*. Wykorzystane dane przedstawiono w kolejnych dwóch tabelach.

Tabela 72. Prawdopodobieństwo zgonu w przypadku hospitalizacji związanej z zaostrzeniem astmy (*Watson 2007*).

Wiek pacjentów	Liczba zgonów poprzedzonych hospitalizacją pacjenta	Całkowita liczba hospitalizacji	Prawdopodobieństwo zgonu w przypadku hospitalizacji	
			Średnia (95% CI)	SE
17 – 44 lat	36	9 407	0,00383 (0,002670; 0,005290)	0,000668
45 – 100 lat	177	7 143	0,02478 (0,021290; 0,028650)	0,001878

Tabela 73. Odsetki zgonów dla poszczególnych typów zaostrzeń na podstawie lokalizacji zgonu (*NRAD 2014*).

Miejsce zgonu	Liczba zgonów	Przypisany typ zaostrzenia	Odsetek zgonów w danej kategorii
Dom	80	Zwiększenie dawki OCS	46,7%
Dom opieki	5		
Poza miejscem zamieszkania	4		
Inna lokalizacja	2		
Zawał serca przed przyjęciem do szpitala	45	Wizyta na SOR	23,1%
Zawał serca w trakcie hospitalizacji	59	Hospitalizacja	30,3%
łącznie	195	Wszystkie typy zaostrzeń	100,0%

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

$$P(\text{Zgonu [Zwiększenie dawki OCS]}) \times \frac{\text{Odsetek zaostżeń[Zwiększenie dawki OCS]}}{\text{Odsetek zgonów[Zwiększenie dawki OCS]}}$$

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

Gdzie $P(\text{Zgonu}[x])$ oznacza prawdopodobieństwo zgonu w przypadku epizodu zaostżenia przypisanego do kategorii x (nieznane dla „Zwiększenie dawki OCS” oraz „Wizyta na SOR”); **Odsetek zaostżeń** $[x]$ oznacza całkowity odsetek zaostżeń przypisanych do kategorii x spośród wszystkich zaostżeń (dane z badań *NAVIGATOR*, *SOURCE*), natomiast **Odsetek zgonów** $[x]$ oznacza całkowity odsetek zgonów przypisanych do danej kategorii x , spośród wszystkich zgonów odnotowanych w raporcie *NRAD 2014*.

Dzięki znajomości prawdopodobieństwa zgonu w przypadku zaostżenia wymagającego hospitalizacji pacjenta (na podstawie publikacji *Watson 2007*), korzystając z powyżej przedstawionej zależności, wyliczono prawdopodobieństwa zgonów dla pozostałych typów zaostżeń astmy. W poniższej tabeli przedstawiono częstość zaostżeń ze względu na typ z badań klinicznych *NAVIGATOR* i *SOURCE*.

Tabela 74. Częstość zaostżeń obserwowanych w badaniu *NAVIGATOR* i *SOURCE*.

Typ zaostżenia	Częstość	Źródło
Zwiększenie dawki OCS	0,885	
Wizyta na SOR	0,043	<i>NAVIGATOR + SOURCE</i>
Hospitalizacja	0,072	

Przykładowo prawdopodobieństwo zgonu w trakcie epizodu zaostżeń przypisanego do kategorii „Zwiększenie dawki OCS” u pacjentów w grupie wiekowej 17–44 lat jest równe:

$$P(\text{Zgonu}[zwiększenie dawki OCS, 17 - 44]) =$$

$$= P(\text{Zgonu}[hospitalizacja, 17 - 44]) \times \frac{\text{Odsetek zaostżeń[hospitalizacja]}}{\text{Odsetek zgonów[hospitalizacja]}} \times \frac{\text{Odsetek zgonów[zwiększenie dawki OCS]}}{\text{Odsetek zaostżeń[zwiększenie dawki OCS]}} =$$

$$= 0,00383 \times \frac{0,072}{0,303} \times \frac{0,467}{0,885} = 0,000481$$

Analogicznie wyznaczono prawdopodobieństwa zgonu w pozostałych kategoriach wiekowych oraz dla zaostżeń wiążących się z wizytą ambulatoryjną. W przypadku zaostżeń wymagających hospitalizacji

wykorzystano dane bezpośrednio z publikacji *Watson 2007*. Poniższa tabela podsumowuje wyznaczone w ten sposób prawdopodobieństwa zgonu.

Tabela 75. Prawdopodobieństwa zgonu w poszczególnych kategoriach wiekowych ze względu na przebieg zaostrzenia astmy.

Typ zaostrzenia	Wiek pacjentów	Prawdopodobieństwo (SE)
Zwiększenie dawki OCS	17 – 44 lat	0,000481 (0,000084)
	45 – 100 lat	0,003115 (0,000236)
Wizyta na SOR	17 – 44 lat	0,004930 (0,000860)
	45 – 100 lat	0,031894 (0,002417)

Ze względu na fakt, że kohorta pacjentów uwzględniona w modelu rozpoczyna terapię tezepelumabem mając średnio 49,95 lata, powyższy podział na kategorie wiekowe jest niewystarczająco precyzyjny, gdyż w całym horyzoncie analizy korzysta on jedynie z danych dotyczących jednej grupy wiekowej. Przeprowadzony przez autorów modelu globalnego przegląd literatury pozwolił zidentyfikować publikację *Roberts 2013*, w której bardziej szczegółowo zbadano śmiertelność w grupie pacjentów w wieku 45 lat i starszych w warunkach zaostrzeń choroby wymagających hospitalizacji. Populację tego badania stanowili jednak ogólnie pacjenci z astmą, również w łagodnej postaci, co znacząco ogranicza sens bezpośredniego wykorzystania danych z tej publikacji. Można je jednak połączyć z wyznaczonymi wcześniej prawdopodobieństwami na podstawie *Watson 2007* i *NRAD 2014*, otrzymując w ten sposób dane dotyczące pacjentów z ciężką astmą w węższych przedziałach wiekowych.

W poniższej tabeli zamieszczono prawdopodobieństwa zgonu wyznaczone na podstawie badania *Roberts 2013*.

Tabela 76. Prawdopodobieństwo zgonu w przypadku hospitalizacji związanej z zaostrzeniem astmy (*Roberts 2013*).

Wiek pacjentów [lat]	Liczba zgonów poprzedzonych hospitalizacją pacjenta	Całkowita liczba hospitalizacji	Prawdopodobieństwo zgonu w przypadku hospitalizacji
18- 24	25	17 173	0,001456
25- 34	30	20 785	0,001443
35- 44	41	20 390	0,002011
45- 54	89	19 856	0,004482
55- 64	210	16 474	0,012747
65- 100	605	21 779	0,027779

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

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

Tabela 77. Skorygowane prawdopodobieństwa zgonu w populacji pacjentów powyżej 45 roku życia.

Wiek pacjentów [lat]	Prawdopodobieństwo zgonu w przypadku hospitalizacji	Relatywne prawdopodobieństwo zgonu (w stosunku do grupy 45 - 64 lat)	Całkowita liczba hospitalizacji ¹⁾	Liczba zgonów poprzedzonych hospitalizacją pacjenta ²⁾	Prawdopodobieństwo zgonu w przypadku hospitalizacji
45 – 54	0,004482	1,00	2 381	18	0,007560
55 – 64	0,012747	2,82	2 381	51	0,021420
65 – 100	0,027779	6,18	2 381	108	0,045360

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

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

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

Tabela 78. Prawdopodobieństwa zgonu wykorzystane w modelu (scenariusz AW).

Wiek pacjentów[lat]	Prawdopodobieństwo zgonu (SE)	Źródło danych
Zwiększenie dawki OCS		
18 – 44 lat	0,000481 (0,000084)	<i>NICE TA565</i>
45 – 100 lat	0,003115 (0,000236)	
Wizyta na SOR		
18 – 44 lat	0,004930 (0,000860)	<i>NICE TA565</i>
45 – 100 lat	0,031894 (0,002417)	
Hospitalizacja		
8 – 24 lat	0,001456 (0,000146)	<i>NICE TA565</i>
25 – 34 lat	0,001443 (0,000144)	
35 – 44 lat	0,002011 (0,000201)	
45 – 54 lat	0,007560 (0,000756)	
55 – 64 lat	0,021420 (0,002142)	
65 – 100 lat	0,045360 (0,004536)	

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

12.4 Tablice trwania życia w Polsce

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

Tabela 79. Tablice trwania życia w Polsce (2019 r.).

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

Średni wiek kohorty	Roczna śmiertelność		Śmiertelność na cykl modelu [4 tygodnie]	
	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety
26	0,0010	0,0003	0,00008	0,00002
27	0,0011	0,0003	0,00008	0,00002
28	0,0012	0,0003	0,00009	0,00002
29	0,0012	0,0003	0,00009	0,00002
30	0,0013	0,0003	0,00010	0,00002
31	0,0014	0,0004	0,00011	0,00003
32	0,0015	0,0004	0,00012	0,00003
33	0,0016	0,0004	0,00012	0,00003
34	0,0017	0,0005	0,00013	0,00003
35	0,0018	0,0005	0,00014	0,00004
36	0,0019	0,0006	0,00015	0,00004
37	0,0020	0,0006	0,00015	0,00005
38	0,0021	0,0007	0,00016	0,00005
39	0,0023	0,0007	0,00018	0,00006
40	0,0025	0,0008	0,00019	0,00006
41	0,0027	0,0009	0,00021	0,00007
42	0,0029	0,0010	0,00023	0,00008
43	0,0032	0,0011	0,00025	0,00009
44	0,0035	0,0013	0,00027	0,00010
45	0,0039	0,0014	0,00030	0,00011
46	0,0043	0,0016	0,00033	0,00012
47	0,0048	0,0018	0,00037	0,00014
48	0,0053	0,0020	0,00041	0,00015
49	0,0058	0,0022	0,00045	0,00017
50	0,0064	0,0024	0,00049	0,00019
51	0,0070	0,0026	0,00054	0,00020
52	0,0077	0,0029	0,00059	0,00022
53	0,0084	0,0032	0,00065	0,00024
54	0,0092	0,0035	0,00071	0,00027
55	0,0101	0,0039	0,00078	0,00030
56	0,0112	0,0043	0,00086	0,00033
57	0,0123	0,0049	0,00095	0,00037
58	0,0135	0,0054	0,00105	0,00042

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Średni wiek kohorty	Roczna śmiertelność		Śmiertelność na cykl modelu [4 tygodnie]	
	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety
59	0,0148	0,0061	0,00115	0,00047
60	0,0161	0,0067	0,00125	0,00052
61	0,0175	0,0074	0,00136	0,00057
62	0,0191	0,0081	0,00148	0,00062
63	0,0208	0,0088	0,00161	0,00068
64	0,0226	0,0096	0,00175	0,00074
65	0,0244	0,0104	0,00190	0,00081
66	0,0263	0,0114	0,00204	0,00088
67	0,0280	0,0124	0,00219	0,00096
68	0,0298	0,0135	0,00232	0,00104
69	0,0316	0,0147	0,00246	0,00114
70	0,0334	0,0160	0,00261	0,00124
71	0,0355	0,0175	0,00277	0,00136
72	0,0378	0,0192	0,00296	0,00149
73	0,0403	0,0211	0,00316	0,00164
74	0,0431	0,0231	0,00339	0,00180
75	0,0463	0,0254	0,00364	0,00197
76	0,0498	0,0278	0,00392	0,00216
77	0,0537	0,0304	0,00424	0,00237
78	0,0581	0,0334	0,00460	0,00261
79	0,0633	0,0371	0,00502	0,00290
80	0,0695	0,0419	0,00552	0,00328
81	0,0767	0,0479	0,00612	0,00377
82	0,0854	0,0556	0,00684	0,00439
83	0,0951	0,0646	0,00765	0,00513
84	0,1052	0,0744	0,00851	0,00593
85	0,1153	0,0845	0,00938	0,00677
86	0,1252	0,0947	0,01023	0,00762
87	0,1350	0,1050	0,01109	0,00849
88	0,1452	0,1156	0,01200	0,00941
89	0,1562	0,1271	0,01298	0,01040
90	0,1684	0,1396	0,01408	0,01150
91	0,1822	0,1539	0,01535	0,01277

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Średni wiek kohorty	Roczna śmiertelność		Śmiertelność na cykl modelu [4 tygodnie]	
	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety
92	0,1968	0,1691	0,01672	0,01415
93	0,2123	0,1853	0,01819	0,01564
94	0,2286	0,2025	0,01977	0,01725
95	0,2458	0,2207	0,02147	0,01899
96	0,2638	0,2398	0,02329	0,02087
97	0,2827	0,2599	0,02523	0,02288
98	0,3023	0,2809	0,02731	0,02504
99	0,3227	0,3028	0,02952	0,02736
100	0,3438	0,3255	0,03188	0,02983

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Spis Tabel

Tabela 1. Udziały poszczególnych leków biologicznych w wyznaczeniu wag dla kosztu uśrednionego biologicznego komparatora (na podst. <i>BIA TEZSPIRE™ 2023</i>).	20
Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego TEZSPIRE™ w terapii ciężkiej astmy oskrzelowej.	21
Tabela 3. Charakterystyki wejściowe kohorty pacjentów (<i>NAVIGATOR, SOURCE</i>).	33
Tabela 4. Prawdopodobieństwa przejścia między stanami.	36
Tabela 5. Dane dotyczące rozkładu występowania poszczególnych typów zaostrzeń choroby.	38
Tabela 6. Dane dotyczące czasu trwania epizodów zaostrzeń astmy (wariant AW).	39
Tabela 7. Częstotliwość redukcji dawki OCS.	40
Tabela 8. Prawdopodobieństwo wystąpienia redukcji dawki OCS.	41
Tabela 9. Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia biologicznego.	42
Tabela 10. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z przewlekłym przyjmowaniem OCS (badanie OPRI).	43
Tabela 11. Ocena śmiertelności związanej z astmą – wariant podstawowy	47
Tabela 12. Kryteria włączenia i wykluczenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia.	49
Tabela 13. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (<i>Medline przez PubMed</i>). ..	49
Tabela 14. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (Embase®).	49
Tabela 15. Przegląd opublikowanych badań dotyczących oceny jakości życia u dorosłych pacjentów z ciężką astmą.....	52
Tabela 16. Wartości użyteczności stanów zdrowia w badaniach <i>NAVIGATOR, SOURCE</i>	57
Tabela 17. Użyteczności stanów zdrowia przyjęte w analizie podstawowej (na podst. <i>NAVIGATOR, SOURCE</i>).....	59
Tabela 18. Obniżenia użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych.....	59
Tabela 19. Ceny urzędowe produktu leczniczego TEZSPIRE™ (tezepelumab).	61
Tabela 20. Roczny koszt terapii tezepelumabem.	62
Tabela 21. Ceny urzędowe produktu leczniczych refundowanych w PL B.44 (<i>MZ 20/04/2023</i>).	62
Tabela 22. Ceny przetargowe produktów refundowanych w PL B.44.	63
Tabela 23. Ceny jednostkowe produktów refundowanych w PL B.44. – na podstawie danych refundacyjnych NFZ (<i>DGL 01/03/2023, UR NFZ 8/2023</i>).	63
Tabela 24. Koszty jednostkowe leków biologicznych (<i>MZ 20/04/2023, DGL 01/03/2023, UR NFZ 8/2023</i>).	64
Tabela 25. Dawki produktu leczniczego Xolair (w miligramach na dawkę) podawane we wstrzyknięciu podskórnie co 2 lub co 4 tygodnie (<i>ChPL Xolair</i>).	65
Tabela 26. Dawkowanie omalizumabu podawanego w ramach programu lekowego w Polsce.....	66

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Tabela 27. Roczny koszt leków biologicznych (analiza podstawowa).....	69
Tabela 28. Wycena świadczeń powiązanych z realizacją programu <i>lekowego B.44 (NFZ 69/2023/DGL, UR NFZ 8/2023, Jahnz-Różyk 2021, Kupczyk 2018)</i>	72
Tabela 29. Koszty administracji w przeliczeniu na cykl modelu.	72
Tabela 30. Koszty związane z diagnostyką oraz monitorowaniem w programie lekowym (NFZ 69/2023/DGL, AOTMiT 07/2022, AOTMiT 65/2022)	74
Tabela 31. Obliczenie kosztu za miligram substancji czynnej – prednizon/prednizolon (<i>MZ 20/04/2023, UR NFZ 8/2023</i>).....	76
Tabela 32. Kategorie stanu zdrowia pacjenta na SOR (<i>NFZ 125/2022/DSM</i>).....	78
Tabela 33. Leczenie zaostrzeń astmy: koszt wizyt specjalistycznych.....	79
Tabela 34. Średni koszt porady lekarza POZ	80
Tabela 35. Średnia wycena punktowa hospitalizacji związanej z zaostrzeniem.	80
Tabela 36. Średnia wartość hospitalizacji związanej z zaostrzeniem.....	81
Tabela 37. Zestawienie kosztów jednostkowych wykorzystanych w analizie kosztów.....	81
Tabela 38. Dane dotyczące częstotliwości oraz podziału na kategorie zaostrzeń choroby.	82
Tabela 39. Koszt leczenia zaostrzeń.	83
Tabela 40. Roczne koszty poszczególnych jednostek chorobowych ze względu na przyjmowaną dzienną dawkę doustnych kortykosteroidów w 2020 r. (<i>AE Fasendra 2021</i>).	84
Tabela 41. Aktualne roczne koszty poszczególnych jednostek chorobowych ze względu na przyjmowaną dzienną dawkę doustnych kortykosteroidów.	85
Tabela 42. Koszty poszczególnych jednostek chorobowych ze względu na przyjmowaną dzienną dawkę doustnych kortykosteroidów w przeliczeniu na cykl.	85
Tabela 43. Podsumowanie kosztów stanu zdrowia: astma kontrolowana i astma niekontrolowana.	86
Tabela 44. Zestawienie parametrów modelu – analiza podstawowa.	88
Tabela 45. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości (CMA).	91
Tabela 46. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości (CUA).	93
Tabela 47. Wyniki analizy CMA: PPP, z RSS / bez RSS.....	95
Tabela 48. Zestawienie kosztów leczenia chorych z ciężką postacią astmy w programie lekowym.....	96
Tabela 49. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia (PPP).....	98
Tabela 50. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia (PPP+P).....	99
Tabela 51. Zestawienie wyników zdrowotnych osiągniętych przez porównywane strategie leczenia.	99
Tabela 52. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (TEZ vs SoC), perspektywa PPP, z RSS, bez RSS.	102
Tabela 53. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (TEZ vs SoC), perspektywa PPP+P, z RSS, bez RSS.....	102
Tabela 54. Wyniki analizy progowej dla produktu leczniczego TEZSPIRE™, 1 amp-strzyk. a 210 mg.	104
Tabela 55. Wyniki analizy wrażliwości – wariant z uwzględnieniem RSS, PPP.	105

Tabela 56. Wyniki analizy wrażliwości – wariant bez uwzględnienia RSS, PPP.	108
Tabela 57. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS, PPP.	112
Tabela 58. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS, PPP+P.	115
Tabela 59. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwość bez uwzględnienia RSS, PPP.	118
Tabela 60. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwość bez uwzględnienia RSS, PPP+P.	122
Tabela 61. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS, PPP.	126
Tabela 62. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS, PPP+P.	127
Tabela 63. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS, PPP.	129
Tabela 64. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS, PPP+P.	131
Tabela 65. Wyniki PSA w wariancie z uwzględnieniem RSS, PPP.	133
Tabela 66. Wyniki PSA w wariancie z uwzględnieniem RSS, PPP+P.	135
Tabela 67. Wyniki PSA w wariancie bez uwzględnienia RSS, PPP.	137
Tabela 68. Wyniki PSA w wariancie bez uwzględnienia RSS, PPP+P.	139
Tabela 69. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku TEZSPIRE™ – <i>Pubmed</i>	146
Tabela 70. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku TEZSPIRE™ – <i>Cochrane Library</i>	146
Tabela 71. Przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych dla leku TEZSPIRE™ w leczeniu ciężkiej niekontrolowanej astmy.	148
Tabela 72. Prawdopodobieństwo zgonu w przypadku hospitalizacji związanej z zaostrzeniem astmy (<i>Watson 2007</i>).	152
Tabela 73. Odsetki zgonów dla poszczególnych typów zaostrzeń na podstawie lokalizacji zgonu (<i>NRAD 2014</i>).	152
Tabela 74. Częstość zaostrzeń obserwowanych w badaniu <i>NAVIGATOR i SOURCE</i>	153
Tabela 75. Prawdopodobieństwa zgonu w poszczególnych kategoriach wiekowych ze względu na przebieg zaostrzenia astmy.	154
Tabela 76. Prawdopodobieństwo zgonu w przypadku hospitalizacji związanej z zaostrzeniem astmy (<i>Roberts 2013</i>).	154
Tabela 77. Skorygowane prawdopodobieństwa zgonu w populacji pacjentów powyżej 45 roku życia.	155
Tabela 78. Prawdopodobieństwa zgonu wykorzystane w modelu (scenariusz AW).	156
Tabela 79. Tablice trwania życia w Polsce (2019 r.).	157

Spis Wykresów

Wykres 1. Stany zdrowotne uwzględnione w modelu ekonomicznym.	30
Wykres 2. Etapy leczenia ciężkiej astmy uwzględnione w modelu ekonomicznym.	31
Wykres 3. Diagram przedstawiający proces systematycznego przeglądu literatury dotyczącego wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia.....	50
Wykres 4. Liczba zaostrzeń w przeliczeniu na pacjenta w ramionach porównywanych strategii leczenia ciężkiej niekontrolowanej astmy.	100
Wykres 5. Czas trwania stanów zdrowotnych w ramionach porównywanych strategii leczenia ciężkiej niekontrolowanej astmy.	101
Wykres 6. Wykres rozrzutu wyników analizy kosztów-użyteczności tezepelumabu względem SoC (z uwzględnieniem RSS, PPP).	134
Wykres 7. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności tezepelumabu względem SoC (z uwzględnieniem RSS, PPP).	134
Wykres 8. Wykres rozrzutu wyników analizy kosztów-użyteczności tezepelumabu względem SoC (z uwzględnieniem RSS, PPP+P).	136
Wykres 9. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności tezepelumabu względem SoC (z uwzględnieniem RSS, PPP+P).	136
Wykres 10. Wykres rozrzutu wyników analizy kosztów-użyteczności tezepelumabu względem SoC (bez uwzględnienia RSS, PPP).	138
Wykres 11. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności tezepelumabu względem SoC (bez uwzględnienia RSS, PPP).	138
Wykres 12. Wykres rozrzutu wyników analizy kosztów-użyteczności tezepelumabu względem SoC (bez uwzględnienia RSS, PPP+P).	140
Wykres 13. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności tezepelumabu względem SoC (bez uwzględnienia RSS, PPP+P).	140
Wykres 14. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla tezepelumabu (produkt leczniczy TEZSPIRE™).....	147

Piśmiennictwo

- AE Faserna 2021** Aestimo s.c. Faserna® (benralizumab) w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych z eozynofilią ≥ 150 komórek/ μl we krwi, przyjmujących przewlekłe doustne glikokortykosteroidy. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.1, Kraków 2021.
- AKL Tezspire 2023** Aestimo s.c. TEZSPIRE™ (tezepelumab) w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym stosowanym w leczeniu podtrzymującym. Analiza Kliniczna. Kraków 2023.
- AOTMiT 07/2022** Raport w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia wprowadzanym ustawą z dnia 26 maja 2022 r. o zmianie ustawy o sposobie ustalania najniższego wynagrodzenia zasadniczego niektórych pracowników zatrudnionych w podmiotach leczniczych oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. z 2022 r. poz. 1352)
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
- AOTMiT 28/10/2022** Komunikat Prezesa AOTMiT w sprawie obowiązującej od 28.10.2022 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-w-sprawie-obowiazujacej-od-28-10-2022-r-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jakosc/>
Data ostatniego dostępu: 10.05.2023 r.
- AOTMiT 65/2022** Rekomendacja nr 65/2022 z dnia 13 lipca 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej.
- APD Tezspire 2023** Aestimo s.c. TEZSPIRE™ (tezepelumab) w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym stosowanym w leczeniu podtrzymującym. Analiza Problemu Decyzyjnego. Kraków 2023.
- BIA Tezspire 2023** Aestimo s.c. TEZSPIRE™ (tezepelumab) w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym stosowanym w leczeniu podtrzymującym. Analiza Wpływu na Budżet Płatnika. Kraków 2023.
- Branman 2017** Branman L, Ouwens M, Golam SM. Exacerbation utilities and durations by type: estimates from Phase III benralizumab studies. In: Monitoring Airway Disease. European Respiratory Society; 2017:PA3988.
- Brusselle 2009** Brusselle G, Michils A, Louis R, Dupont L, Van de Maele B, Delobbe A, Pilette C, Lee CS, Gurdain S, Vancayzeele S, Lecomte P, Hermans C, MacDonald K, Song M, Abraham I. "Real-life" effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. Respiratory Medicine. 2009;103(11):1633-1642.
- CADTH 2023** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Reimbursement Review. Tezepelumab (Tezspire) as an add-on maintenance treatment in adults and adolescents 12 years and older with severe asthma. February 2023, Volume 3, Issue 2. Dostęp online pod adresem: <https://www.cadth.ca/tezepelumab>
Data ostatniego dostępu: 18.04.2023 r.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

- Chen 2007** Chen H, Gould MK, Blanc PD, Miller DP, Kamath TV, Lee JH, Sullivan SD. Asthma control, severity, and quality of life: Quantifying the effect of uncontrolled disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007;120(2):396-402.
- ChPL Tezspire** Charakterystyka Produktu Leczniczego TEZSPIRE™ 210 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce z dnia 20.02.2023 r. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tezspire>
Data ostatniego dostępu: 18.04.2023 r.
- ChPL Xolair** Charakterystyka Produktu Leczniczego Xolair (omalizumab). Dostęp online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xolair-epar-product-information_pl.pdf
Data ostatniego dostępu: 18.04.2023 r.
- Colombo 2019** Colombo D, Zagni E, Ferri F, Canonica GW. Gender differences in asthma perception and its impact on quality of life: a post hoc analysis of the PROXIMA (Patient Reported Outcomes and Xolair® In the Management of Asthma) study. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019;15(1):65.
- Corren 2022** Corren J, Ambrose C S, Griffiths J M, Hellqvist Å, Lindsley A W, Llanos J P, Colice G, Menzies-Gow. Efficacy of tezepelumab in patients with evidence of severe allergic asthma: Results from the phase 3 NAVIGATOR study. *Clinical and Experimental Allergy* 2022;
DOI: 10.1016/j.jaip.2021.07.045
- Corren 2022a** Corren J, Wechsler M E, Chupp G, Roseti S L, Hellqvist Å, Martin N, Llanos J P, Ambrose C S, Colice. Efficacy and safety of tezepelumab in patients with uncontrolled disease while receiving maintenance therapy for moderate or severe asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022; DOI: 10.1056/NEJMoa2034975
- Crossman-Barnes 2020** Crossman-Barnes C-J, Sach T, Wilson A, Barton G. The construct validity and responsiveness of the EQ-5D-5L, AQL-5D and a bespoke TTO in acute asthmatics. *Qual Life Res*. 2020;29(3):619-627.
- de Vries 2010** De Vries F, Setakis E, Zhang B, Van Staa TP. Long-acting 2-agonists in adult asthma and the pattern of risk of death and severe asthma outcomes: a study using the GPRD. *European Respiratory Journal*. 2010;36(3):494-502. doi:10.1183/09031936.00124209
- Denton 2021** Denton E, Price DB, Tran TN, et al. Cluster Analysis of Inflammatory Biomarker Expression in the International Severe Asthma Registry. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2021;9(7):2680-2688.e7. doi:10.1016/j.jaip.2021.02.059
- DGL 01/03/2023** Raport refundacyjny Centrali Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1 marca 2023 r., dotyczący wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–grudzień 2022 r.
- EY 2017** Koszty POChP w Polsce. Opracowanie przygotowane przez Ernst & Young na zlecenie GSK Services Sp. z o.o. Luty 2017. Dostęp on-line pod adresem: https://assets.ey.com/content/dam/ey-sites/ey-com/en_pl/topics/eat/pdf/03/ey-raport-ey-koszty-poch.pdf
Data ostatniego dostępu: 10.05.2023 r.
- Golicki 2021** Golicki D. General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. *Pol Arch Intern Med*. 2021 May 25;131(5):484-486.
- GUS 2020** Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2019 roku. Dostęp online pod adresem: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2019-roku,2,14.html>
Data ostatniego dostępu: 10.05.2023 r.

- GUS 2021** Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2020 roku. Dostęp online pod adresem: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2020-roku,2,15.html>
Data ostatniego dostępu: 10.05.2023 r.
- GUS 2022** Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2021 roku. Dostęp online pod adresem: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2021-roku,2,16.html>
Data ostatniego dostępu: 10.05.2023 r.
- 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.
- ICER 2023** Institute for Clinical and Economic Review. Tezepelumab for Severe Asthma. Final Report. December 16, 2021, Updated February 13, 2023
Dostęp online pod adresem: <https://icer.org/news-insights/press-releases/icer-publishes-final-evidence-report-and-policy-recommendations-on-tezepelumab-for-severe-asthma/>
Data ostatniego dostępu: 18.04.2023 r.
- 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.
- Jahnz-Różyk 2021** Pod red. Kariny Jahnz-Różyk. Analiza wpływu na budżet zmian w opisie programu lekowego B.44 - leczenie astmy ciężkiej. Wpływ zniesienia ograniczeń możliwości leczenia w programie lekowym na budżet płatnika publicznego. CEESTAHC / towarzystwo , Kraków, 2021
- Kontodimopoulos 2018** Kontodimopoulos N, Stamatopoulou E, Brinia A, Talias MA, Ferreira LN. Are condition-specific utilities more valid than generic preference-based ones in asthma? Evidence from a study comparing EQ-5D-3L and SF-6D with AQL-5D. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. 2018;18(6):667-675.
- Kucharczyk 2020** Kucharczyk A, Więsik-Szewczyk E, Poznańska A, Jahnz-Różyk K. Clinical Determinants of Successful Omalizumab Therapy in Severe Allergic Asthma Patients: 4-Year-Long, Real-Life Observation. *JAA*. 2020;Volume 13:659-668. doi:10.2147/JAA.S282203
- Kupczyk 2018** Kupczyk M, Bartuzi Z., Bodzenta-Łukaszyk A., Kulus M., Kuna P., Kupryś-Lipińska I., Mazurek H., BN Wytyczne/zalecenia Stanowisko Polskiego Towarzystwa Alergologicznego dotyczące diagnostyki i terapii ciężkich postaci astmy oskrzelowej. *Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology* 2018; 5, 4: 207–219
- 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.
- Lim 2022** Lim GN, Allen JC, Tiew PY, Chen W, Koh MS. Healthcare utilization and health-related quality of life of severe asthma patients in Singapore. *Journal of Asthma*. 2023;60(5):969-980. doi:10.1080/02770903.2022.2114086

- Lloyd 2007** Lloyd A, Price D, Brown R. The impact of asthma exacerbations on health-related quality of life in moderate to severe asthma patients in the UK. *Prim Care Respir J.* 2007;16(1):22-27.
- Lucas 2020** Lucas C, Aly S, Touboul C, Sellami R, Guillaume X, Garcia G. Patient-Reported Outcome in Two Chronic Diseases: A Comparison of Quality of Life and Response Profiles in Severe Migraine and Severe Asthma. *PROM.* 2020;Volume 11:27-37. doi:10.2147/PROM.S222597
- Mareque 2022** Mareque M, Climente M, Martinez-Moragon E, et al. Cost-effectiveness of benralizumab versus mepolizumab and dupilumab in patients with severe uncontrolled eosinophilic asthma in Spain. *Journal of Asthma.* Published online November 15, 2022:1-11. doi:10.1080/02770903.2022.2139718
- Menzies-Gow 2020** Menzies-Gow A, Colice G, Griffiths JM, Almqvist G, Ponnarambil S, Kaur P, Ruberto G, Bowen K, Hellqvist Å, Mo M, Garcia Gil . NAVIGATOR: a phase 3 multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the efficacy and safety of tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *Respir Res* 2020; 21(1):266
- Menzies-Gow 2021** Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME, Brightling CE, Griffiths JM, Hellqvist Å, Bowen K, Kaur P, Almqvist G, Ponnarambil S, Colice . Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med* 2021; 384(19):1800-1809
- Mosnaim 2018** Mosnaim G, Lee LK, Carpinella C, Ariely R, Gabriel S, Lugogo NL. The impact of uncontrolled asthma on quality of life among treated, adherent patients with persistent asthma. In: United States, Orlando, FL: J. Allergy Clin. Immunol.; 2018:AB222.
- MZ 08/01/2021** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 20/04/2023** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r.
- NFZ 125/2022/DSM** Zarządzenie nr 125/2022/DSM Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30. września 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie świadczenia w szpitalnym oddziale ratunkowym oraz w zakresie świadczenia w izbie przyjęć.
- NFZ 3/2023/DSOZ** Zarządzenie nr 3/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 09-01-2023 zmieniające zarządzenie w sprawie warunków zawarcia i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju podstawowa opieka zdrowotna
- NFZ 57/2023/DSOZ** Zarządzenie Nr 57/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30-03-2023 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
- NFZ 69/2023/DGL** ZARZĄDZENIE NR 69/2023/DGL PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 21 kwietnia 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe

- NICE 2019** National Institute of Health and Care Excellence. Position statement on use of the EQ-5D-5L value set for England (updated October 2019). 2019. Available from: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/technology-appraisal-guidance/eq-5d-5l> [accessed 19/08/2021]
- NICE 2023** National Institute for Health and Care Excellence. Tezepelumab for treating severe asthma. Technology appraisal guidance [TA880]Published: 20 April 2023. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA880/history>
Data ostatniego dostępu: 18.04.2023 r.
- NICE TA278** Omalizumab for treating severe persistent allergic asthma. Technology appraisal guidance [TA278]Published: 24 April 2013.
- NICE TA565** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Benralizumab for treating severe eosinophilic asthma. Technology appraisal guidance [TA565]. 2019
- Noorduyn 2021** Noorduyn SG, Hamilton MA, Lancaster B, Gendron A, Mbuagbaw L, Penz E. Characteristics of a real world cohort of Canadians treated with benralizumab. In: Airway Pharmacology and Treatment. European Respiratory Society; 2021:PA3726. doi:10.1183/13993003.congress-2021.PA3726
- NRAD 2014** Levy ML, Andrews R, Buckingham R, Evans H, Francis C, Houston R, Lowe D, Nasser S, Paton JY, Puri N, Stewart K, Thomas M. National Review of Asthma Deaths. Why asthma still kills. Confidential Enquiry report, May 2014. Dostęp online pod adresem: <https://www.rcplondon.ac.uk/file/868/download?token=3wkiuFg>
Data ostatniego dostępu: 10.05.2023 r..
- Penz 2022** Penz E, Kayaniyil S, Lancaster B, et al. Benralizumab continues to improve quality of life after 6 months of treatment in Canadians with severe eosinophilic asthma. In: 05.01 - Airway Pharmacology and Treatment. European Respiratory Society; 2022:1024. doi:10.1183/13993003.congress-2022.1024
- Rabe 2022** Rabe KF, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Dupilumab Is Effective in Patients With Moderate-to-Severe Uncontrolled GINA-Defined Type 2 Asthma Irrespective of an Allergic Asthma Phenotype. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2022;10(11):2916-2924.e4. doi:10.1016/j.jaip.2022.06.036
- Roberts 2013** Roberts NJ, Lewsey JD, Gillies M, et al. Time trends in 30 day case-fatality following hospitalisation for asthma in adults in Scotland: a retrospective cohort study from 1981 to 2009. Respir Med. 2013;107(8):1172-1177.
- Sullivan 2011** Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. Med Decis Making. 2011;31(6):800-804.
- Szende 2004** Szende A, Svensson K, Ståhl E, Mészáros A, Berta GY. Psychometric and utility-based measures of health status of asthmatic patients with different disease control level. Pharmacoeconomics. 2004;22(8):537-47. doi: 10.2165/00019053-200422080-00005. PMID: 15217309.
- UR NFZ 8/2023** Uchwała Nr 8/2023/IV Rady NFZ z dn. 20-03-2023 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2022 r.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- van Hout 2013** van Hout B, Janssen MF, Feng YS, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. Value Health. 2012;15(5):708-15.
- Voorham 2019** Voorham J, Xu X, Price DB, et al. Healthcare resource utilization and costs associated with incremental systemic corticosteroid exposure in asthma. Allergy. 2019;74(2):273-283.

- Watson 2007** Watson L, Turk F, James P, Holgate ST. Factors associated with mortality after an asthma admission: a national United Kingdom database analysis. *Respir Med.* 2007;101(8):1659-1664.
- Wechsler 2020** Wechsler ME, Colice G, Griffiths JM, Almqvist G, Skärby T, Piechowiak T, Kaur P, Bowen K, Hellqvist Å, Mo M, Garcia Gil . SOURCE: a phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group trial to evaluate the efficacy and safety of tezepelumab in reducing oral corticosteroid use in adults with oral corticosteroid dependent asthma. *Respir Res* 2020; 21(1):264
- Wechsler 2022** Wechsler ME, Menzies-Gow A, Brightling CE, Kuna P, Korn S, Welte T, Griffiths JM, Sałapa K, Hellqvist Å, Almqvist G, Lal H, Kaur P, Skärby T, Colice . Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Respir Med* 2022; 10(7):650-660