

# *Nucala<sup>®</sup> (mepolizumab)*

*w leczeniu dorosłych pacjentów  
z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową*

***Analiza ekonomiczna (AE)***

**Wersja 1.0**

**Kraków 2016**

**Wykonawca:**

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

**Konflikt interesów:**

[Redacted]

[Redacted]

**Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 11 kwietnia 2016 r.**

## Spis treści

Streszczenie .....	7
Wykaz skrótów .....	14
Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej .....	17
Analiza ekonomiczna .....	21
1.1. Cel analizy .....	22
1.2. Problem decyzyjny .....	22
1.2.1. Populacja .....	22
1.2.2. Oceniana interwencja .....	23
1.2.3. Komparatory .....	23
1.2.4. Punkty końcowe .....	24
1.2.5. Aktualny sposób finansowania leku Nucala® i wnioskowanie warunki objęcia refundacją .....	25
1.2.5.1. Proponowany instrument dzielenia ryzyka (RSS) .....	26
1.3. Metodyka i założenia analizy .....	28
1.3.1. Strategia analityczna .....	28
1.3.2. Miara wyników zdrowotnych i technika analityczna .....	29
1.3.3. Perspektywa analizy .....	30
1.3.4. Horyzont czasowy .....	31
1.3.5. Dyskontowanie .....	31
1.3.6. Model ekonomiczny .....	31
1.3.7. Zestawienie parametrów modelu .....	34
1.3.8. Charakterystyka początkowa kohorty .....	35
1.3.9. Skuteczność kliniczna .....	37
1.3.9.1. Odsetek chorych spełniających kryteria kontynuacji leczenia Mepo .....	37
1.3.9.2. Częstości klinicznie istotnych zaostrzeń astmy .....	39
1.3.9.3. Rozkład typów zaostrzeń .....	42
1.3.9.4. Zakończenie udziału w programie lekowym .....	43
1.3.9.5. Śmiertelność .....	45
1.3.9.5.1. Śmiertelność związana z astmą .....	45
1.3.9.5.2. Śmiertelność ogólna .....	48
1.3.9.6. Modelowanie powikłań przewlekłej terapii OCS .....	49
1.3.10. Użyteczności stanów zdrowia .....	51

1.3.10.1.	Przegląd systematyczny.....	51
1.3.10.2.	Użyteczności przyjęte w modelu .....	58
1.3.11.	Analiza kosztów .....	61
1.3.11.1.	Koszty interwencji.....	64
1.3.11.1.1.	Terapia mepolizumabem (Nucala®).....	64
1.3.11.1.2.	Koszt farmakoterapii standardowej (SoC).....	68
1.3.11.1.3.	Terapia omalizumabem (Xolair®).....	76
1.3.11.2.	Koszty leczenia zaostrzeń astmy.....	88
1.3.11.3.	Koszt zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem leków biologicznych 94	
1.3.11.4.	Koszt działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem doustnych glikokortykosteroidów (OCS).....	95
1.3.11.4.1.	Cukrzyca .....	95
1.3.11.4.2.	Złamanie osteoporotyczne.....	96
1.3.11.4.3.	Zawał serca.....	97
1.3.11.4.4.	Zaćma .....	98
1.3.11.4.5.	Choroba wrzodowa .....	99
1.3.11.4.6.	Podsumowanie i zakresy zmienności kosztów powikłań terapii OCS .....	99
1.3.12.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej .....	100
1.3.13.	Walidacja modelu.....	103
1.3.13.1.	Walidacja wewnętrzna .....	103
1.3.13.2.	Walidacja konwergencji.....	104
1.3.13.3.	Walidacja zewnętrzna.....	104
1.4.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	106
1.4.1.	Metodyka.....	106
1.4.1.1.	Cel .....	106
1.4.1.2.	Wyszukiwanie danych źródłowych.....	106
1.4.1.3.	Źródła danych wtórnych.....	106
1.4.1.4.	Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych .....	107
1.4.2.	Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych.....	108
1.4.3.	Wyszukiwanie uzupełniające.....	109
1.5.	Wyniki analizy podstawowej .....	113

1.5.1.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych .....	114
1.5.1.1.	Zestawienie kosztów – Mepo + SoC vs Oma + SoC .....	114
1.5.1.1.1.	Perspektywa płatnika publicznego (PPP) oraz perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P).....	114
1.5.1.2.	Zestawienie kosztów – Mepo + SoC vs SoC.....	115
1.5.1.2.1.	Perspektywa płatnika publicznego (PPP) oraz perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P).....	115
1.5.1.3.	Zestawienie wyników zdrowotnych – Mepo + SoC vs SoC.....	116
1.5.2.	Wyniki analizy minimalizacji kosztów (Mepo + SoC vs Oma + SoC) .....	119
1.5.2.1.	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS) .....	119
1.5.2.2.	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS).....	120
1.5.2.1.	Analiza progowa dla CMA.....	121
1.5.3.	Wyniki analizy kosztów-użyteczności (Mepo + SoC vs SoC) .....	122
1.5.3.1.	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS) .....	122
1.5.3.2.	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS).....	123
1.5.3.3.	Analiza progowa dla CUA .....	125
1.6.	Analiza wrażliwości.....	126
1.6.1.	Zestawienie wariantów deterministycznej analizy wrażliwości .....	126
1.6.2.	Zestawienie rozkładów parametrów w probabilistycznej analizie wrażliwości – Mepo + SoC vs SoC.....	133
1.6.3.	Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla CMA .....	137
1.6.3.1.	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS) .....	137
1.6.3.1.1.	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) .....	137
1.6.3.1.2.	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów (PPP+P).....	138
1.6.3.2.	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS).....	139
1.6.3.2.1.	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) .....	139
1.6.3.2.2.	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów (PPP+P).....	141
1.6.4.	Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla CUA.....	142
1.6.4.1.	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS) .....	142
1.6.4.1.1.	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) .....	142

1.6.4.1.2.	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów (PPP+P).....	149
1.6.4.2.	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS).....	153
1.6.4.2.1.	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) .....	153
1.6.4.2.2.	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów (PPP+P).....	160
1.6.5.	Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – Mepo + SoC vs SoC.....	165
1.6.5.1.	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS) .....	165
1.6.5.2.	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka .....	167
1.7.	Dyskusja.....	170
1.8.	Ograniczenia analizy.....	177
1.9.	Wnioski końcowe .....	179
2.	Piśmiennictwo .....	181
3.	Załączniki .....	187
3.1.	Zakres zmian modelu ekonomicznego w ramach adaptacji do warunków polskich .....	187
3.2.	Wartości parametrów CUR dla porównania terapii Mepo + SoC vs Oma + SoC.....	189
3.3.	Liczba i wartość zrefundowanych opakowań leków stosowanych w leczeniu astmy (w 2015 r.)	191
3.4.	Wycena świadczenia w zakresie gruźlicy i choroby płuc.....	195
3.5.	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	197
3.6.	Spis tabel .....	198
3.7.	Spis wykresów .....	203

## Streszczenie

### ANALIZA EKONOMICZNA

#### Cel

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych mepolizumabu (produkt leczniczy Nucala®), stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej mepolizumabem (ICD-10: J45)”.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy GSK Services Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do Ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Nucala® 100 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

#### Metodyka

Populacja docelowa w analizie jest zgodna z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego z udziałem mepolizumabu. Jako komparator dla wnioskowanej interwencji w analizie ekonomicznej przyjęto zastosowanie:

- 1) **omalizumabu**, stosowanego w ramach programu lekowego jako terapia uzupełniająca do leczenia standardowego;
- 2) **leczenia standardowego** (SoC), w rozumieniu interwencji stosowanych w badaniach klinicznych w grupach kontrolnych – stosowanego u chorych nie kwalifikujących się do obecnego programu lekowego, tj. doustne glikokortykosteroidy (OCS), wziewne kortykosteroidy (ICS), wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu (LABA), wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu (SABA), wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu (SAMA), wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu (LAMA), antagoniści receptorów leukotrienowych (LTRA) oraz metyloksantyny (teofilina).

W związku z tym, w analizie przeprowadzono następujące porównania:

- Mepo + SoC vs Oma + SoC;
- Mepo + SoC vs SoC.

#### Mepo + SoC vs Oma + SoC

Porównanie Mepo + SoC vs Oma + SoC zostało przeprowadzone w modelu przygotowanym *de novo* w programie MS Excel 2010.

Za najbardziej odpowiednią technikę analityczną w ocenie ekonomicznej mepolizumabu w porównaniu z omalizumabem przyjęto analizę minimalizacji kosztów (CMA), co wynika z faktu, iż mepolizumab jest co najmniej tak samo skuteczny, jak omalizumab (patrz: *AEK Nucala® 2016*). W analizie minimalizacji kosztów przyjęto roczny horyzont czasowy, wystarczający do oceny różnic w kosztach obu porównywanych terapii biologicznych, nie uwzględniając dyskontowania.

Analizę przeprowadzono z perspektywy:

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP);
- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P),

uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

Średnie zużycie omalizumabu w populacji chorych na ciężką astmę alergiczną leczonych w ramach programu lekowego w Polsce wynosi 524,48 mg/cykl. Koszt leku Xolair oszacowano na podstawie rzeczywistej kwoty refundacji oraz liczby zrefundowanych opakowań leku w 2015 roku (*NFZ 23/03/2016*) i wynosi on 10,39 zł/mg. Stąd roczny koszt substancji czynnej omalizumabu wynosi 71 083,42 zł w przeliczeniu na 1 pacjenta. Uwzględniając pozostałe koszty związane z realizacją leczenia omalizumabem w ramach istniejącego programu lekowego (koszt podania, koszt ryczałtu diagnostycznego, koszt weryfikacji kwalifikacji i weryfikacji leczenia w ramach programu lekowego), łączny roczny koszt leczenia pacjenta omalizumabem wynosi 81 512,68 zł (PPP/PPP+P). Łączny

roczny koszt SoC stosowanego równoległe z omalizumabem jest równy 2 922,72 zł (PPP) oraz 3 523,57 zł (PPP+P).

#### Mepo + SoC vs SoC

Analizę ekonomiczną dla porównania Mepo + SoC vs SoC wykonano w oparciu o adaptację do warunków polskich globalnego modelu farmakoekonomicznego, opracowanego przez firmę Pharmerit BV na zlecenie firmy GSK (MS Excel). Na podstawie tego samego modelu została opracowana również analiza ekonomiczna złożona przez firmę GSK do agencji NICE (w trakcie oceny; *GID-TAG519A*). Adaptacja modelu do warunków polskich obejmuje przede wszystkim analizę kosztów, a także dostosowanie modelu do proponowanej wersji projektu programu lekowego z udziałem mepolizumabu.

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 mepolizumabu w porównaniu leczeniem standardowym przyjęto analizę kosztów-żyteczności (CUA). Ponieważ w przypadku rozważanej technologii medycznej wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorych, w przypadku porównania z terapią standardową w analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy, w którym chorzy mogą osiągnąć wiek maksymalnie 100 lat.

Przeprowadzenie modelowania wynikało z konieczności ekstrapolowania wyników poza okres obserwacji badań klinicznych (*MENSA* oraz *SIRIUS*, *DREAM*), stanowiących źródło danych dotyczących skuteczności porównywanych strategii leczenia. W celu uchwycenia bieżących zmian jakości życia chorych z ciężką oporną na leczenie astmą eozynofilową, wykorzystano opracowany w MS Excel 2010 kohortowy model Markowa o długości cyklu równej 28 dni.

W modelu farmakoekonomicznym zdefiniowano następujące, wzajemnie wykluczające się stany zdrowotne, odpowiadające przede wszystkim rodzajowi aktualnej terapii:

- stan początkowy – obejmujący etap leczenia do pierwszej oceny efektywności w programie lekowym (po 24 tygodniu terapii mepolizumabem);
- kontynuacja leczenia mepolizumabem – stan przedstawiający chorych otrzymujących leczenie mepolizumabem w programie lekowym; chorzy pozostają w tym stanie do momentu zaistnienia kryterium wykluczenia lub do wystąpienia zgonu;
- leczenie standardowe (SoC) – stan przedstawiający chorych otrzymujących leczenie standardowe – po przerwaniu leczenia mepolizumabem w programie lekowym lub w całym horyzoncie analizy w ramieniu komparatora; chorzy pozostają w tym stanie do momentu wystąpienia zgonu;
- zgon, stan terminalny oznaczający śmierć pacjenta.

Analizę podstawową wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) oraz ze wspólnej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P). Kalkulację kosztów przeprowadzono w oparciu o wyceny leków i świadczeń publikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia, uwzględniając następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych: koszty leków, koszty podania leków, koszty ryczałtu diagnostycznego, koszty kwalifikacji i weryfikacji leczenia ciężkiej astmy w ramach programu lekowego, koszty leczenia zaostrzeń astmy, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem leków biologicznych, koszty leczenia działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem doustnych glikokortykosteroidów (OCS).





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Na potrzeby analizy kosztów przyjęto następujące założenia:

- zgodnie z treścią ustawy refundacyjnej, obowiązująca w przyjętym horyzoncie analizy wysokość marży hurtowej wynosi 5% urzędowej ceny zbytu (*Ustawa 2011*);
- wycena punktu rozliczeniowego została oparta na informatorze o zawartych umowach przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ w roku 2016, publikowane na stronach internetowych Funduszu; obowiązująca w 2016 roku (*NFZ IoU 2016*), cena punktu w przypadku świadczeń szpitalnych, w tym realizowanych w ramach programu lekowego, wynosi 52 zł;
- dawkowanie mepolizumabu jest zgodne z dawkowaniem wskazanym w *ChPL Nucala®* oraz w proponowanym programie lekowym (*APD Nucala® 2016*);
- koszty monitorowania leczenia w proponowanym programie leczenia mepolizumabem przyjęto na poziomie ryczałtu za diagnostykę w aktualnie realizowanym programie lekowym „leczenia ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem”;
- koszt procedury związanej z kwalifikacją i weryfikacją leczenia chorych w przypadku realizacji wnioskowanego programu leczenia chorych na ciężką astmę eozynofilową mepolizumabem będzie na tym samym poziomie co w aktualnie realizowanym programie leczenia chorych na ciężką astmę omalizumabem;
- udziały poszczególnych substancji stosowanych w czasie leczenia standardowego w populacji chorych z astmą ciężką zaczerpnięto z polskiego badania *Panek 2016*;
- w ramach leczenia standardowego 100% pacjentów będzie otrzymywało terapię wziewny-

mi glikokortykosteroidami (ICS) w dużych dawkach;

- w analizie podstawowej założono na podstawie badania *SIRIUS*, że u pacjentów leczonych mepolizumabem redukcja dawki OCS wyniesie 83,04% (wśród chorych z przynajmniej 50% redukcją dawki OCS);
- koszty jednostkowe leków obliczono na podstawie rzeczywistej kwoty refundacji oraz liczby zrefundowanych opakowań poszczególnych leków w 2015 roku (*NFZ 23/03/2016*);
- standardowe leki przeciwastmatyczne będą przepisywane pacjentowi podczas rutynowej wizyty mającej na celu między innymi monitorowanie postępów terapii odbywanej raz na trzy miesiące i rozliczanej w ramach ambulatoryjnego świadczenia specjalistycznego w zakresie gruźlicy i chorób płuc;
- rozkład poszczególnych typów zaostrzeń astmy zaczerpnięty z badania *MENSA (GSK 2016)*;
- hospitalizacja związana z zaostrzeniem astmy będzie rozliczana poprzez grupę „D10 – Dychawica oskrzelowa”;
- koszt leczenia zaostrzenia astmy na SOR został zaczerpnięty z pracy *Plisko 2003*;
- chory w przypadku wystąpienia zaostrzenia astmy wymagającego zwiększenia dawki OCS otrzyma maksymalną rekomendowaną dawkę prednizonu równą 50 mg dziennie przez 7 kolejnych dni, która zostanie mu przepisana w czasie 1 dodatkowej wizyty ambulatoryjnej;
- koszty zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem leków biologicznych nie są różniące.



Jednocześnie, roczny koszt leczenia SoC stosowanego równoległe z mepolizumabem wynosi 2 894,27 zł (PPP) lub 3 469,58 zł (PPP+P). Łączny roczny koszt leczenia standardowego bez jednoczesnej terapii biologicznej, w przeliczeniu na pa-

cjenta w wynosi 3 135,00 zł (PPP) oraz 3 808,23 zł (PPP+P).

Łączny koszt leczenia zaostrzenia astmy wymagającego zwiększenia dawki OCS wynosi 48,48 zł (PPP) oraz 62,45 zł (PPP+P). Koszt leczenia zaostrzenia w ramach pobytu w SOR został oszacowany na 227,77 zł (PPP/PPP+P), a koszt hospitalizacji związanej z zaostrzeniem jest równy 2 548 zł (obie perspektywy).

Skuteczność leczenia mepolizumabem oceniano w modelu w kontekście spełnienia kryteriów kontynuacji terapii w programie lekowym. Zgodnie z zapisami programu, chorzy włączeni do programu będą mieli wykonaną ocenę skuteczności leczenia po 24 tyg. terapii. Ocena ta będzie obejmować liczbę klinicznie istotnych zaostrzeń oraz redukcję dawki OCS. Chorzy, u których liczba zaostrzeń i dawka OCS nie ulegnie zmniejszeniu, zostaną wyłączeni z programu i wrócą na leczenie standardowe. Zatem główne parametry oceny skuteczności leczenia stanowią: częstość klinicznie istotnych zaostrzeń astmy i odsetek chorych spełniających kryteria kontynuacji leczenia, ale także tempo przerywania terapii mepolizumabem z jakiegokolwiek przyczyny (chorzy kontynuujący leczenie poza 24 tygodni).

W analizie uwzględniono odrębnie śmiertelność związaną z astmą (w szczególności klinicznie istotnymi zaostrzeniami) oraz śmiertelność z przyczyn ogólnych.

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 związku z tym, 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 2011*, z korektą +15%.

W celu obliczenia QALY, stanowiących główną miarę efektów zdrowotnych w modelu ekonomicznym produktu leczniczego Nucala® (mepolizumab), zdefiniowanym w modelu stanom zdrowotnym przyporządkowano odpowiednie indeksy użyteczności wykorzystywane do korygowania przeżycia całkowitego uzyskiwanego w kolejnych cyklach symulacji. Wyrażona za pomocą użyteczności jakość życia chorych w modelu obejmowała następujące stany zdrowotne związane z przebiegiem choroby i procesem jej leczenia:

- przed oceną skuteczności Mepo,
- kontynuujący Mepo,
- podczas terapii SoC,

z dodatkowym uwzględnieniem utraty użyteczności związanej z wystąpieniem zaostrzeń oraz powikłaniami przewlekłej terapii OCS.

Ocenę użyteczności stanów zdrowia w modelu oparto ostatecznie na wynikach badania *MENSA*, w którym jakość życia chorych mierzono za pomocą kwestionariusza Szpitala Św. Jerzego oceny jakości życia osób z chorobami układu oddechowego (SGRQ).

Jedynym źródłem, które umożliwiło ocenę zakresu utraty użyteczności po wystąpieniu zaostrzeń astmy (wymagających podania OCS oraz wymagających hospitalizacji) było badanie *Lloyd 2007* (dla zaostrzenia wymagającego wizyty w SOR przyjęto wartość jak dla hospitalizacji). Jednocześnie, okres w którym naliczano utratę użyteczności określono na podstawie badania *MENSA*, z którego zaczerpnięto średni czas trwania poszczególnego typu zaostrzeń (dane niepublikowane).

W przypadku oceny obniżenia jakości życia chorych z ciężką astmą w związku z wystąpieniem powikłań przewlekłej terapii OCS, tj. zawału serca, choroby wrzodowej, osteoporozy (złamania) i cukrzycy (niepowikłanej), zgodnie z modelem centralnym GSK zachowano przyjęte wartości utraty użyteczności z badania *Sullivan 2011*.

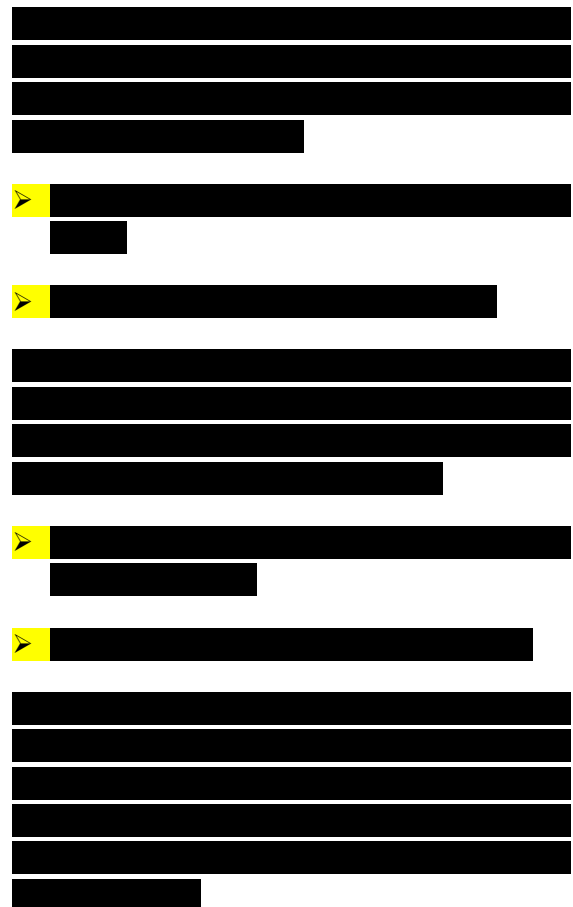
Dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Wykonano także probabilistyczną analizę wrażliwości.

W analizie uwzględniono zapisy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa 2011)*, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (*MZ 02/04/2012*) oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (wersja 2.1), stanowiące załącznik do Zarządzenia nr 1 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. (*AOTMiT 2010*).

## Wyniki

### Mepo + SoC vs Oma + SoC

#### Analiza podstawowa



**Analiza wrażliwości**

Jeżeli proponowany instrument dzielenia ryzyka był brany pod uwagę, jedynie przy uwzględnieniu najniższego dawkowania omalizumabu (495,76 mg/cykl), zastąpienie go mepolizumabem prowadziło do zwiększenia rocznego kosztu leczenia jednego pacjenta z ciężką astmą eozynofilową. W pozostałych przypadkach zastosowanie produktu Nucala® generowało oszczędności z obu rozważanych perspektyw, wynoszące maksymalnie ok. [REDACTED]

Gdy instrument dzielenia ryzyka nie został uwzględniony, zastąpienie omalizumabu mepolizumabem w każdym wariantcie prowadziło do zwiększenia rocznego kosztu leczenia jednego pacjenta z ciężką astmą eozynofilową, [REDACTED]

**Mepo + SoC vs SoC**

**Analiza podstawowa**

W przypadku uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku zastosowania mepolizumabu w skojarzeniu z SoC zamiast wyłącznie SoC wynosi:

➤ [REDACTED]

➤ [REDACTED]

Dodatkowy efekt zdrowotny terapii mepolizumabem wynosi 1,554 QALY, [REDACTED] w ramieniu otrzymującym produkt Nucala®.

Jeżeli instrument ryzyka nie zostanie uwzględniony, koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku zastosowania mepolizumabu w skojarzeniu z SoC zamiast wyłącznie SoC wynosi:

➤ [REDACTED]

➤ [REDACTED]

[REDACTED]

**Analiza wrażliwości**

Ponieważ oszacowane parametry kosztowe z obu perspektyw były bardzo zbliżone, wnioskowanie z analizy wrażliwości przy założeniu perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów (PPP+P) jest praktycznie identyczne jak w przypadku perspektywy tylko płatnika publicznego (PPP). Zakres względnych zmian nie zależy również od uwzględnienia RSS. Z tych względów, poniższe wnioski z analizy wrażliwości są wspólne dla wariantów z i bez RSS oraz dla perspektyw PPP i PPP+P.

We wszystkich wariantach deterministycznej analizy wrażliwości, dzięki zastosowaniu produktu Nucala® zamiast wyłącznie leczenia standardowego uzyskiwano dodatkowy efekt zdrowotny przy zwiększonych wydatkach płatnika publicznego. Zakres zmian wartości parametru ICUR wyniósł od **-40,9%** do **+81,0%**.

Pogorszenie (wzrost) wartości parametru ICUR wiąże się m.in. z obniżeniem skuteczności mepolizumabu i jego wpływu na jakość życia. Duży wpływ na wynik analizy miało ograniczenie horyzontu czasowego, jednakże nawet skrócenie go do 30 lat jest założeniem bardzo konserwatywnym, gdyż ok. 28% chorych w grupie SoC i 34% w grupie Mepo + SoC w analizie nadal żyje w tym punkcie czasowym.

Poprawa wartości parametru ICUR wiąże się m.in. ze zwiększeniem skuteczności mepolizumabu i jego wpływu na jakość życia, lub ich pogorszeniem podczas samego leczenia standardowego.

Pozostałe parametry (np. koszty inne niż koszty mepolizumabu, czy konsekwencje powikłań przewlekłej terapii OCS) nie mają realnego wpływu na koszty efektywności ocenianych scenariuszy u chorych z ciężką oporną na leczenie astmą eozynofilową.

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w analizie probabilistycznej wynosi:



i jest nieco wyższy od uzyskanych w analizie deterministycznej.

### Wnioski końcowe

Z przeprowadzonej analizy wynika, że proponowane warunki cenowe oraz instrument dzielenia ryzyka, spowodują, że zastąpienie terapii z udziałem omalizumabu przez schemat Mepo + SoC, wygeneruje [redacted]. Wynik ten został potwierdzony w wykonanej analizie wrażliwości, gdyż, jedynie przy uwzględnieniu najniższego dawkowania omalizumabu, zastąpienie go mepolizumabem prowadziło do zwiększenia rocznego kosztu leczenia jednego pacjenta z ciężką astmą eozynofilową. W pozostałych przypadkach zastosowanie produktu Nucala® generowało oszczędności z obu rozważanych perspektyw, wynoszące maksymalnie ok. 11% kosztu obecnej terapii omalizumabem.

Zastosowanie produktu leczniczego Nucala® w skojarzeniu leczeniem standardowym (Mepo + SoC) u pacjentów ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową, stanowi bardziej skuteczną (dodatkowy, dyskontowany efekt zdrowotny w wysokości 1,554 QALY i 1,486 lat życia), lecz bardziej kosztowną strategię ([redacted]) względem terapii SoC. Po uwzględnieniu proponowanego instrumentu podziału ryzyka, koszt dodatkowego QALY dla terapii Mepo + SoC wynosi [redacted].

[redacted] Co prawda, nie wykazano przy tych samych warunkach cenowych efektywności kosztów względem leczenia standardowego, wynika to jednak z faktu, że model zaniża skuteczność mepolizumabu w kontekście zmniejszenia częstości istotnych klinicznie zaostrzeń astmy oraz ograniczenia konsekwencji powikłań przewlekłej terapii OCS. Co więcej, paradoksalnie, wydłużenie życia chorych dzięki zastosowaniu tego leku, generuje dodatkowe obciążenia w postaci kosztów i obniżenia użyteczności. Odzwierciedla to wagę obciążenia pacjentów, jakim jest ciężka astma, którzy muszą mierzyć się dożywotnio z konsekwencjami jej przewlekłego, nieuleczalnego charakteru.

Zaproponowany przez Wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka, daje możliwość zmniejszenia kosztów leczenia chorych z astmą ciężką, otrzymujących obecnie leczenie oparte na omalizumabie. Należy podkreślić, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 02/04/2012), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego, a zaproponowany RSS jest nierozzerwalną częścią analizy, kształtującym cenę efektywną mepolizumabu.

Finansowanie mepolizumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego w przypadku chorych, którzy aktualnie nie mają dostępu do żadnego skutecznego leczenia, przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego oraz zwiększy liczbę opcji terapeutycznych dla chorych, którzy obecnie otrzymują leczenie biologiczne. Wprowadzenie programu z zastosowaniem produktu Nucala® wpłynie na wydłużenie przeżycia – zarówno całkowitego jak i skorygowanego o jakość – chorych, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia, zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.

## Wykaz skrótów

<b>ACQ</b>	kwestionariusz oceny kontroli objawów astmy (ang. <i>asthma control questionnaire</i> )
<b>ACTTM</b>	test kontroli astmy (ang. <i>Asthma Control Test</i> )
<b>AEK</b>	Analiza efektywności klinicznej
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (z ang. <i>adverse events</i> )
<b>AOS</b>	Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; do dnia 1 stycznia 2015 r. instytucja figurowała pod nazwą Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>APD</b>	analiza problemu decyzyjnego
<b>AQLQ</b>	kwestionariusz oceny jakości życia związanej z astmą (ang. <i>asthma quality of life questionnaire</i> )
<b>AQLQ</b>	<i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i>
<b>ASUI</b>	<i>Asthma symptom utility index</i>
<b>ATS</b>	<i>American Thoracic Society</i>
<b>AW</b>	analiza wrażliwości
<b>AWMSG</b>	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
<b>bd.</b>	brak danych
<b>BMI</b>	wskaźnik masy ciała (z ang. <i>body mass index</i> )
<b>BTS</b>	<i>British Thoracic Society</i>
<b>CADTH</b>	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
<b>CEA</b>	analiza kosztów-efektywności (z ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> )
<b>CEAC</b>	krzywa akceptowalności kosztów-efektywności (z ang. <i>Cost Effectiveness Acceptability Curve</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (z ang. <i>confidence interval</i> )
<b>CMA</b>	Analiza minimalizacji kosztów
<b>CPI</b>	indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych (z ang. <i>Consumer Price Index</i> )
<b>CSE</b>	klinicznie istotne zaostrzenia objawów (z ang. <i>clinically significant exacerbations</i> )
<b>CTS</b>	<i>Canadian Thoracic Society</i>
<b>CUA</b>	analiza kosztów-użyteczności (z ang. <i>cost-utility analysis</i> )
<b>CUR</b>	wartość ilorazów kosztów i efektów
<b>DDD</b>	Zdefiniowana dawka dobową (z ang. <i>defined daily dose</i> )
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami
<b>EBM</b>	<i>Evidence Based Medicine</i>
<b>EQ-5D</b>	standaryzowany kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (z ang. <i>EuroQol – 5 Dimensions</i> )
<b>ERS</b>	<i>European Respiratory Society</i>
<b>FEV1</b>	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i> )
<b>GINA</b>	Światowa Inicjatywa Zwalczenia Astmy (ang. <i>Global Initiative for Asthma</i> )
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	<i>Haute Autorité de Santé</i>
<b>HR</b>	hazard względny (z ang. <i>hazard ratio</i> )
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i> )

ACQ	kwestionariusz oceny kontroli objawów astmy (ang. <i>asthma control questionnaire</i> )
HUI	<i>Health Utility Index</i>
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (z ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> )
ICS	wziewne kortykosteroidy (ang. <i>inhaled corticosteroids</i> )
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> )
IgE	immunoglobulina klasy E
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
IU	Jednostka międzynarodowa (ang. <i>International Unit</i> )
iv	podanie dożylne
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LABA	długodziałające $\beta_2$ -mimetyki (ang. <i>long acting beta agonists</i> )
LAMA	wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu
LTRa	antagoniści receptorów leukotrienowych
LYG	zyskane lata życia (z ang. <i>life-years gained</i> )
Mepo	mepolizumab
MSWiA	Ministerstwo Spraw Wewnętrznych i Administracji
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NIZP-PZH	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego. Państwowy Zakład Higieny
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNT	liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (ang. <i>Number Needed To Treat</i> )
NTG	Nietolerancja glukozy
OCS	doustne kortykosteroidy (ang. <i>oral corticosteroids</i> )
OLE	otwarta wydłużona faza badania (ang. <i>Open-Label Extension</i> )
Oma	omalizumab
OR	iloraz szans (ang. <i>Odds Ratio</i> )
OS	przeżycie całkowite (z ang. <i>overall survival</i> )
OSC	glikokortykosteroid doustny (z ang. <i>oral corticosteroids</i> )
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PEF	szczytowy przepływ wydechowy (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
PLC	placebo
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
POZ	Podstawowa Opieka Zdrowotna
PPP	perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
PPP+P	perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości



ACQ	kwestionariusz oceny kontroli objawów astmy (ang. <i>asthma control questionnaire</i> )
QALY	lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>quality-adjusted life years</i> )
RB	korzyść względna (ang. <i>Relative Benefit</i> )
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>randomized controlled trial</i> )
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )
RR	ryzyko względne/częstość względna (ang. <i>Relative Risk/Rate Ratio</i> )
RSS	instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>risk sharing scheme</i> )
SABA	krótkodziałające $\beta_2$ -mimetyki (ang. <i>short acting beta agonists</i> )
SAMA	wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu
sc	podanie podskórne
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>standard error</i> )
SF-6D	6-cio wymiarowy kwestionariusz do oceny jakości życia
SG	metoda pomiaru użyteczności za pomocą loterii (z ang. <i>Standard Gamble</i> )
SGRQ	kwestionariusz Szpitala Św. Jerzego oceny jakości życia osób z chorobami układu oddechowego (ang. <i>St. George's respiratory questionnaire</i> )
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SoC	standardowe leczenie przeciwastmatyczne (z ang. <i>standard of care</i> )
SOR	szpitalny oddział ratunkowy
TTO	metoda handlowania czasem (z ang. <i>time trade off</i> )
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )
WTP	gotowość płatnika do zapłaty za dodatkową jednostkę efektu (z ang. <i>willingness to pay</i> )
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych



## Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie najważniejszych założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej.

Tabela 1. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie podstawowej.

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
<b>Populacja</b>	<p>Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową identyfikowaną poprzez liczbę eozynofili we krwi na poziomie <math>\geq 150</math> komórek/<math>\mu\text{l}</math> na wizycie kwalifikacyjnej albo <math>\geq 300</math> komórek/<math>\mu\text{l}</math> w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do udziału w programie, u których występuje konieczność stosowania wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów (<math>&gt; 1\,000</math> <math>\mu\text{g}</math> dipropionianu beklometazonu na dobę lub innego wziewnego glikokortykosteroidu w dawce równoważnej), w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę (dług działający agonista receptora <math>\beta</math>-2 adrenergicznego, modyfikator leukotrienów, pochodna teofiliny).</p> <p>U chorych musiało także wystąpić 2 lub więcej klinicznie istotnych epizodów zaostrzeń astmy w ostatnim roku, wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów, lub zwiększenia ich dawki u osób, które stosują je przewlekłe, wymagających lub nie hospitalizacji lub wizyty w oddziale ratunkowym. Ewentualnie, wystąpienie zaostrzeń nie jest konieczne, jednakże chory musi przewlekłe stosować doustne glikokortykosteroidy.</p>
<b>Interwencja</b>	<p>Ocenianą interwencję stanowi zastosowanie mepolizumabu (produkt leczniczy Nucala®) w charakterze terapii stosowanej łącznie z leczeniem standardowym (SoC). Docelowo, mepolizumab mógłby być refundowany w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej mepolizumabem (ICD-10: J45.0)”, którego projekt określa precyzyjne kryteria włączenia i wyłączenia z programu.</p> <p>Głównym założeniem programu jest ocena skuteczności leczenia mepolizumabem po początkowych 24 tygodniach terapii. Chorzy, którzy nie spełniają w tym momencie kryteriów wyłączenia, kontynuują leczenie w programie. Pozostali kończą udział w programie i są leczeni wyłącznie za pomocą SoC.</p> <p>Chorzy otrzymujący mepolizumab poza 24 tydz., z czasem będą przerywać leczenie w programie z różnych przyczyn, w tym z powodu braku skuteczności, czyli utraty poprawy mierzonej częstością ciężkich zaostrzeń astmy. Dodatkowo, biorąc pod uwagę zapisy projektu programu oraz realia związane z realizacją obecnego programu lekowego z udziałem omalizumabu, w modelu przyjęto brak kryterium wyznaczającego maksymalny czas terapii.</p> <p>W projekcie programu lekowego przewidziano ocenę skuteczności i możliwości kontynuacji programu tylko w określonych punktach czasowych, oddzielonych głównie rocznymi okresami. Jednakże nie są dostępne długookresowe wyniki badań dotyczących utrzymywania się skuteczności mepolizumabu, które pozwoliłyby ocenić wartość tego parametru w rozpatrywanych punktach czasowych (np. po 104, czy 156 tygodniach).</p>
<b>Komparatory</b>	<p>W oparciu o analizę problemu decyzyjnego (APD Nucala® 2016), jako komparator dla wnioskowanej interwencji w analizie ekonomicznej przyjęto zastosowanie:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li><b>leczenia standardowego (SoC)</b>, w rozumieniu interwencji stosowanych w badaniach klinicznych w grupach kontrolnych – stosowanego u chorych nie kwalifikujących się do obecnego programu lekowego, tj. doustne glikokortykosteroidy (OCS), wziewne kortykosteroidy (ICS), wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu (LABA), wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu (SABA), wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu (SAMA), wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu (LAMA), antagoniści receptorów leukotrienowych (LTRA) oraz metyloksantyny (teofilina);</li> <li><b>omalizumabu</b>, stosowanego w ramach programu lekowego jako terapia uzupełniająca do leczenia standardowego.</li> </ol>

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
<b>Miara wyników zdrowotnych i technika analityczna</b>	<p>Za najbardziej odpowiednią technikę analityczną w ocenie ekonomicznej mepolizumabu w porównaniu z omalizumabem przyjęto analizę minimalizacji kosztów (CMA), natomiast w przypadku porównania z leczeniem standardowym – analizę kosztów-użyteczności (CUA).</p> <p>Wynik analizy ekonomicznej dla porównania Mepo + SoC vs Oma + SoC przedstawiono w postaci różnicy kosztów, a dla porównania Mepo + SoC vs SoC w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) wynikający z zastosowania ocenianej interwencji zamiast komparatora.</p>
<b>Perspektywa analizy</b>	<p>Analizę przeprowadzono z perspektywy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP);</li> <li>➤ podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P),</li> </ul> <p>uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne związane z rozważanym problemem zdrowotnym.</p>
<b>Horyzont czasowy</b>	<p>Ponieważ w przypadku rozważanej technologii medycznej wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorych, w przypadku porównania z terapią standardową w analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy, w którym chorzy mogą osiągnąć wiek maksymalnie 100 lat.</p> <p>Jeśli chodzi o porównanie z omalizumabem, przyjęto, że ponieważ leki te mają porównywaną skuteczność, generowane koszty i efekty w przypadku ich zastosowania będą podobne. Z tego względu, w analizie minimalizacji kosztów przyjęto roczny horyzont czasowy, wystarczający do oceny różnic w kosztach obu porównywanych terapii biologicznych.</p>
<b>Dyskontowanie</b>	<p>W analizie podstawowej przyjęto wysokość rocznej stopy dyskontowania na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.</p>
<b>Struktura modelu</b>	<p>Ponieważ w opracowanej wcześniej analizie efektywności klinicznej nie wykazano istotności statystycznej różnic w skuteczności między mepolizumabem a omalizumabem, ocena ekonomiczna dla tego porównania została ograniczona do analizy minimalizacji kosztów w 1-rocznym horyzoncie czasowym. Z tego powodu opis modelu ekonomicznego i większość parametrów uwzględnionych w analizie odnosi się wyłącznie do porównania Mepo + SoC vs SoC w dożywotnim horyzoncie czasowym.</p> <p>W przypadku porównania Mepo + SoC vs SoC, analizę ekonomiczną dla produktu leczniczego Nucala® (mepolizumab) wykonano na drodze adaptacji do warunków polskich globalnego modelu farmakoekonomicznego, opracowanego przez firmę Pharmerit BV na zlecenie firmy GSK. Na podstawie tego samego modelu została opracowana również analiza ekonomiczna złożona przez firmę GSK do agencji NICE (w trakcie oceny; GID-TAG519A). Adaptacja modelu do warunków polskich obejmuje przede wszystkim analizę kosztów, a także dostosowanie modelu do proponowanej wersji projektu programu lekowego z udziałem mepolizumabu.</p> <p>W modelu farmakoekonomicznym zdefiniowano następujące, wzajemnie wykluczające się stany zdrowotne, odpowiadające przede wszystkim rodzajowi aktualnej terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ stan początkowy – obejmujący etap leczenia do pierwszej oceny efektywności w programie lekowym (po 24 tygodniu terapii mepolizumabem);</li> <li>➤ kontynuacja leczenia mepolizumabem – stan przedstawiający chorych otrzymujących leczenie mepolizumabem w programie lekowym; chorzy pozostają w tym stanie do momentu zaistnienia kryterium wykluczenia lub do wystąpienia zgonu;</li> <li>➤ leczenie standardowe (SoC) – stan przedstawiający chorych otrzymujących leczenie standardowe – po przerwaniu leczenia mepolizumabem w programie lekowym lub w całym horyzoncie analizy w ramieniu komparatora; chorzy pozostają w tym stanie do momentu wystąpienia zgonu;</li> <li>➤ zgon, stan terminalny oznaczający śmierć pacjenta.</li> </ul> <p>Zastosowany w analizie model ma charakter modelu Markowa, o długości cyklu równej 28 dni, zgodnej z częstotliwością podawania mepolizumabu.</p>

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
<p><b>Zestawienie parametrów modelu</b></p>	<p>W modelu kosztów-użyteczności produktu leczniczego Nucala® można wyróżnić następujące kategorie parametrów wejściowych, szczegółowo opisane w kolejnych podrozdziałach analizy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ charakterystyka początkowa modelowanej kohorty (parametry demograficzne);</li> <li>➤ parametry skuteczności klinicznej: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ częstość istotnych klinicznie zaostrzeń astmy;</li> <li>○ zmniejszenie zużycia OCS stosowanych w ramach terapii przewlekłej;</li> <li>○ odsetek chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami programu lekowego;</li> <li>○ prawdopodobieństwo przerwania leczenia;</li> </ul> </li> <li>➤ śmiertelność;</li> <li>➤ użyteczności stanów zdrowia: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ użyteczność w okresie pozostawania na danym rodzaju leczenia;</li> <li>○ czasowe obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem istotnego klinicznie zaostrzenia;</li> <li>○ czasowe obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem powikłania terapii OCS;</li> </ul> </li> <li>➤ koszty i zużyte zasoby: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ koszty interwencji (mepolizumab, omalizumab, leczenie standardowe);</li> <li>○ koszty podania ocenianych interwencji;</li> <li>○ pozostałe koszty programu lekowego (diagnostyka, monitorowanie leczenia);</li> <li>○ koszty leczenia klinicznie istotnych zaostrzeń astmy;</li> <li>○ koszty leczenia zdarzeń niepożądanych 3.-4. stopnia;</li> <li>○ koszty powikłań stosowania terapii OCS.</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Śmiertelność</b></p>	<p>W analizie uwzględniono odrębnie śmiertelność związana z astmą (w szczególności klinicznie istotnymi zaostrzeniami) oraz śmiertelność z przyczyn ogólnych.</p> <p>Dobór danych dla oceny śmiertelności związanej z zaostrzeniami astmy oparto na dyskusji przeprowadzonej w związku z oceną omalizumabu przez brytyjską agencję NICE (<i>NICE TA278</i>), w szczególności na założeniach modelu farmakoekonomicznego dla tego leku w astmie ciężkiej, przygotowanego przez Zespół Oceniający (<i>Assessment Group</i>) analizy złożone przez podmiot odpowiedzialny dla omalizumabu w Wielkiej Brytanii.</p> <p>W związku z tym, w niniejszej analizie zastosowano podejście zaakceptowane w ocenie NICE, tj. w wariantcie podstawowym analizie śmiertelność związaną z klinicznie istotnymi zaostrzeniami astmy oszacowano na podstawie badań <i>Watson 2007</i> i <i>de Vries 2011</i>, z korektą +15%.</p>
<p><b>Ocena kosztów i zużytych zasobów</b></p>	<p>Na potrzeby analizy kosztów przyjęto następujące założenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ zgodnie z treścią ustawy refundacyjnej, obowiązująca w przyjętym horyzoncie analizy wysokość marży hurtowej wynosi 5% urzędowej ceny zbytu (<i>Ustawa 2011</i>);</li> <li>➤ wycena punktu rozliczeniowego została oparta na informatorze o zawartych umowach przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ w roku 2016, publikowane na stronach internetowych Funduszu. Obowiązująca w 2016 roku (<i>NFZ IoU 2016</i>), cena punktu w przypadku świadczeń szpitalnych, w tym realizowanych w ramach programu lekowego, wynosi 52 zł;</li> <li>➤ cena leku Nucala® została dostarczona przez wnioskodawcę, propozycja wnioskodawcy przewiduje również zastosowanie RSS;</li> <li>➤ dawkowanie mepolizumabu jest zgodne z dawkowaniem wskazanym w <i>ChPL Nucala®</i> oraz w proponowanym programie lekowym (<i>APD Nucala® 2016</i>);</li> <li>➤ koszty monitorowania leczenia w proponowanym programie leczenia mepolizumabem przyjęto na poziomie ryczałtu za diagnostykę w aktualnie realizowanym programie lekowym „leczenia ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem”;</li> <li>➤ koszt procedury związanej z kwalifikacją i weryfikacją leczenia chorych w przypadku realizacji wnioskowanego programu leczenia chorych na ciężką astmę eozynofilową mepolizumabem będzie na tym samym poziomie co w aktualnie realizowanym pro-</li> </ul>

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
	<p>gramie leczenia chorych na ciężką astmę omalizumabem;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ udziały poszczególnych substancji stosowanych w czasie leczenia standardowego w populacji chorych z astmą ciężką zaczerpnięto z polskiego badania <i>Panek 2016</i>;</li> <li>➤ w ramach leczenia standardowego 100% pacjentów będzie otrzymywało terapię wziewnymi glikokortykosteroidami (ICS) w dużych dawkach;</li> <li>➤ w analizie podstawowej założono na podstawie badania <i>SIRIUS</i>, że u pacjentów leczonych mepolizumabem redukcja dawki OCS wyniesie 83,04% (wśród chorych z przynajmniej 50% redukcją dawki OCS);</li> <li>➤ koszty jednostkowe leków obliczono na podstawie rzeczywistej kwoty refundacji oraz liczby zrefundowanych opakowań poszczególnych leków w 2015 roku (<i>NFZ 23/03/2016</i>);</li> <li>➤ standardowe leki przeciwastmatyczne będą przepisywane pacjentowi podczas rutynowej wizyty mającej na celu między innymi monitorowanie postępów terapii odbywanej raz na trzy miesiące i rozliczanej w ramach ambulatoryjnego świadczenia specjalistycznego w zakresie gruźlicy i chorób płuc;</li> <li>➤ rozkład poszczególnych typów zaostrzeń astmy zaczerpnięto z badania <i>MENSA (GSK 2016)</i>;</li> <li>➤ hospitalizacja związana z zaostrzeniem astmy będzie rozliczana poprzez grupę „D10 – Dychawica oskrzelowa”;</li> <li>➤ koszt leczenia zaostrzenia astmy na SOR został zaczerpnięty z pracy <i>Plisko 2003</i>;</li> <li>➤ chory w przypadku wystąpienia zaostrzenia astmy wymagającego zwiększenia dawki OCS otrzyma maksymalną rekomendowaną dawkę prednizonu równą 50 mg dziennie przez 7 kolejnych dni, która zostanie mu przepisana w czasie 1 dodatkowej wizyty ambulatoryjnej;</li> <li>➤ częstość kliniczne istotnych zaostrzeń astmy zaczerpnięto z badania <i>MENSA (GSK 2016)</i>;</li> <li>➤ koszty zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem leków biologicznych nie są różniące.</li> </ul>
<p><b>Ocena użyteczności</b></p>	<p>W celu obliczenia QALY, stanowiących główną miarę efektów zdrowotnych w modelu ekonomicznym produktu leczniczego Nucala® (mepolizumab), zdefiniowanym w modelu stanom zdrowotnym przyporządkowano odpowiednie indeksy użyteczności wykorzystywane do korygowania przeżycia całkowitego uzyskiwanego w kolejnych cyklach symulacji. Wyrażona za pomocą użyteczności jakość życia chorych w modelu obejmowała następujące stany zdrowotne związane z przebiegiem choroby i procesem jej leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ przed oceną skuteczności Mepo,</li> <li>➤ kontynuujący Mepo,</li> <li>➤ podczas terapii SoC,</li> </ul> <p>z dodatkowym uwzględnieniem utraty użyteczności związanej z wystąpieniem zaostrzeń oraz powikłaniami przewlekłej terapii OCS.</p> <p>Ocenę użyteczności stanów zdrowia w modelu oparto ostatecznie na wynikach badania <i>MENSA</i>, w którym jakość życia chorych mierzona za pomocą kwestionariusza Szpitala Św. Jerzego oceny jakości życia osób z chorobami układu oddechowego (SGRQ).</p> <p>Jedynym źródłem, które umożliwiło ocenę zakresu utraty użyteczności po wystąpieniu zaostrzeń astmy (wymagających podania OCS oraz wymagających hospitalizacji) było badanie <i>Lloyd 2007</i> (dla zaostrzenia wymagającego wizyty w SOR przyjęto wartość jak dla hospitalizacji). Jednocześnie, okres w którym naliczano utratę użyteczności określono na podstawie badania <i>MENSA</i>, z którego zaczerpnięto średni czas trwania poszczególnego typu zaostrzeń (dane niepublikowane).</p> <p>W przypadku oceny obniżenia jakości życia chorych z ciężką astmą w związku z wystąpieniem powikłań przewlekłej terapii OCS, tj. zamy, zawału serca, choroby wrzodowej, osteoporozy (złamania) i cukrzycy (niepowikłanej), zgodnie z modelem centralnym GSK zachowano przyjęte wartości utraty użyteczności z badania <i>Sullivan 2011</i>.</p>

Bardziej szczegółowe omówienie założeń modelu przedstawiono w metodyce (patrz: Rozdział 1.3).

# Analiza ekonomiczna

Rozdział

I

## 1.1. Cel analizy

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych mepolizumabu (produkt leczniczy Nucala®), stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na ciężką, oporną na leczenie astmę eozynofilową, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej mepolizumabem (ICD-10: J45)”.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy GSK Services Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do Ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Nucala® 100 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

## 1.2. Problem decyzyjny

Rozpatrywany problem decyzyjny został zdefiniowany w ramach wykonanej analizy problemu decyzyjnego (APD Nucala® 2016) według schematu PICO:

- populacja docelowa (P);
- wnioskowana interwencja (I);
- komparatory (C);
- efekty (wyniki) zdrowotne (O).

Rozważany kontekst kliniczny jest zgodny z wnioskiem o finansowanie produktu leczniczego Nucala® ze środków publicznych.

### 1.2.1. Populacja

Zgodnie z projektem wnioskowanego programu leczenia mepolizumabem ciężkiej, odpornej na leczenie astmy eozynofilowej:

- astma eozynofilowa – liczba eozynofili we krwi na poziomie  $\geq 150$  komórek/ $\mu\text{l}$  na wizycie kwalifikacyjnej albo  $\geq 300$  komórek/ $\mu\text{l}$  w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do udziału w programie;
- astma ciężka, oporna na leczenie – konieczność stosowania wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów ( $> 1\ 000$   $\mu\text{g}$  dipropionianu beklometazonu na dobę lub innego wziewnego glikokortykosteroidu w dawce równoważnej), w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę (długo działający agonista receptora  $\beta$ -2 adrenergicznego, modyfikator leukotrienów, pochodna teofiliny);
- spełnienie co najmniej 1 z poniższych kryteriów:

- 2 lub więcej epizodów zaostrzeń w ostatnim roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększenia ich dawki u osób, które stosują je przewlekłe, wymagających lub nie hospitalizacji lub wizyty w oddziale ratunkowym;
- przewlekłe stosowanie doustnych glikokortykosteroidów.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne mieści się w ramach zarejestrowanego wskazania do stosowania leku Nucala® (*ChPL Nucala®*).

Szczegółowe kryteria włączenia do wnioskowanego programu przedstawiono w projekcie opisu programu lekowego (*APD Nucala® 2016*).

### 1.2.2. Oceniana interwencja

Ocenianą interwencją stanowi zastosowanie mepolizumabu (produkt leczniczy Nucala®) w charakterze terapii stosowanej łącznie z leczeniem standardowym, obejmujące podawanie wziewnych kortykosteroidów w wysokiej dawce i długo działających  $\beta_2$  agonistów (LABA) oraz dodatkowo, kiedy to konieczne, antagonistów receptorów leukotrienowych, teofiliny czy doustnych steroidów (*CTS 2012, BTS-SIGN 2014, GINA 2015, Sveum 2012, WLDI 2013, Va-DoD 2009*).

Zalecana dawka produktu leczniczego Nucala® wynosi 100 mg podawanych podskórnie raz na 4 tygodnie (*ChPL Nucala®*). Produkt leczniczy Nucala® jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. Konieczność kontynuowania leczenia powinna być określana przez lekarza, co najmniej raz w roku, na podstawie oceny ciężkości choroby oraz poziomu kontroli zaostrzeń.

Szczegółowy opis interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Nucala® 2016*).

### 1.2.3. Komparatory

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 02/04/2012*) 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 2010*) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

W oparciu o analizę problemu decyzyjnego (*APD Nucala® 2016*), jako komparator dla wnioskowanej interwencji w analizie ekonomicznej przyjęto zastosowanie:



- 1) **omalizumabu**, stosowanego w ramach programu lekowego jako terapia uzupełniająca do leczenia standardowego (Oma + SoC);
- 2) **leczenia standardowego (SoC)**, w rozumieniu interwencji stosowanych w badaniach klinicznych w grupach kontrolnych – stosowanego u chorych nie kwalifikujących się do obecnego programu lekowego, tj. doustne glikokortykosteroidy (OCS), wziewne kortykosteroidy (ICS), wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu (LABA), wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu (SABA), wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu (SAMA), wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu (LAMA), antagoniści receptorów leukotrienowych (LTRA) oraz metyloksantyny (teofilina).

Terapia omalizumabem jest obecnie refundowana z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE-zależnej omalizumabem (ICD-10: J45.0)”, u pacjentów:

- 1) powyżej 12 roku życia z ciężką, niekontrolowaną alergiczną astmą oskrzelową (wg aktualnych wytycznychGINA) z alergią na alergeny całoroczne potwierdzoną punktowymi testami skórnymi lub testami swoistego IgE,
- 2) z koniecznością stosowania wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów (> 1 000 µg dipropionianu beklometazonu na dobę, lub innego wziewnego glikokortykosteroidu w dawce równoważnej), w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę (długo działający agonista receptora β-2 adrenergicznego, modyfikator leukotrienów, pochodna teofiliny).

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do programu leczenia ciężkiej astmy alergicznej IgE-zależnej omalizumabem znajdują się z Załączniku do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 roku (MZ 25/02/2016; załącznik B.44.).

Dodatkowe informacje dotyczące doboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (APD Nucala® 2016).

#### 1.2.4. Punkty końcowe

Kluczowymi punktami końcowymi związanymi ze skutecznością kliniczną, wykorzystanymi w modelowaniu długookresowych wyników zdrowotnych porównywanych interwencji, były:

- klinicznie istotne zaostrzenia objawów (CSE, z ang. *clinically significant exacerbations*) i częstość poszczególnych typów zaostrzeń;
- ocena zużycia OCS stosowanych w ramach terapii przewlekłej;
- ocena jakości życia;



- ocena przeżycia ogólnego (OS, z ang. *overall survival*) oraz śmiertelności związanej z astmą.

Dane dotyczące efektywności klinicznej wnioskowanej interwencji pochodzą z trzech prób klinicznych z randomizacją, opisanych w czterech publikacjach: *MENSA* (Ortega 2014), *SIRIUS* (Bel 2014) oraz *DREAM* (Pavord 2012, Prazma 2014), w tym fazy otwartej badań *MENSA* i *SIRIUS* (*COSMOS*), przy czym głównym źródłem wykorzystanym w analizie ekonomicznej było badanie *MENSA*, gdyż tylko w przypadku tego badania istniała możliwość zróżnicowania częstości zaostrzeń astmy ze względu na skuteczność mepolizumabu, tj. odrębnie dla wszystkich chorych oraz tylko chorych spełniających kryteria kontynuacji terapii w programie lekowym (po ocenie skuteczności po 24 tygodniu terapii).

W wyniku modelowania przebiegu choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym z uwzględnieniem m.in. wspomnianych parametrów klinicznych, dla każdej z ocenianej interwencji uzyskano średnie wartości przeżycia skorygowanego o jakość (QALY), miary efektu zdrowotnego rekomendowanej przez AOTMiT w ocenie technologii medycznych (*AOTMiT 2010*).

#### 1.2.5. Aktualny sposób finansowania leku Nucala® i wnioskowanie warunki objęcia refundacją

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

*1.2.5.1. Proponowany instrument dzielenia ryzyka (RSS)*

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]



### 1.3. Metodyka i założenia analizy

W oparciu o odnalezione wytyczne kliniczne oraz wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań klinicznych, w analizie ekonomicznej przeprowadzono następujące porównania:

- Mepo + SoC vs Oma + SoC;
- Mepo + SoC vs SoC.

#### 1.3.1. Strategia analityczna

Porównanie Mepo + SoC vs Oma + SoC zostało przeprowadzone w modelu przygotowanym *de novo* w programie MS Excel 2010. Natomiast w przypadku porównania Mepo + SoC vs SoC, analizę ekonomiczną dla produktu leczniczego Nucala® (mepolizumab) wykonano na drodze adaptacji do warunków polskich globalnego modelu farmakoekonomicznego, opracowanego przez firmę Pharmerit BV<sup>1</sup> na zlecenie firmy GSK. Adaptacja modelu do warunków polskich obejmuje przede wszystkim analizę kosztów, a także dostosowanie modelu do proponowanej wersji projektu programu lekowego z udziałem mepolizumabu

Na podstawie tego samego modelu została opracowana również analiza ekonomiczna złożona przez firmę GSK do agencji NICE (w trakcie oceny, wstępna ocena modelu opublikowana 4 kwietnia 2016 r., *GID-TAG519A*). Agencja NICE miała zastrzeżenia do niektórych elementów tego modelu, jednakże, część z nich odnosiła się do założeń nie uwzględnionych w polskiej adaptacji, a w przypadku pozostałym, nie były dostępne lepszej jakości dane. Dlatego, mimo zastrzeżeń NICE, niniejszy model opiera się na najlepszych z dostępnych danych i przyjmuje najbardziej wiarygodne założenia.

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

W analizie uwzględniono zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*), Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (*MZ 02/04/2012*) oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (wersja

<sup>1</sup> Kirsten Westerhout, Bram Verheggen. Pharmerit BV, Marten Meesweg 107, 3068 AV Rotterdam, Holandia. [www.pharmerit.com](http://www.pharmerit.com).

2.1), stanowiące załącznik do Zarządzenia nr 1 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. (AOTMiT 2010).

### 1.3.2. Miara wyników zdrowotnych i technika analityczna

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 mepolizumabu w porównaniu z omalizumabem przyjęto analizę minimalizacji kosztów (CMA), natomiast w przypadku porównania z leczeniem standardowym – analizę kosztów-użyteczności (CUA).

W wyniku porównania pośredniego mepolizumabu z omalizumabem nie stwierdzono, by skuteczność obu leków biologicznych znamienne odbiegała od siebie. Leki te podobnie zmniejszały częstość zaostrzeń astmy, a także wykazywały podobny wpływ na możliwość zakończenia stosowania doustnych kortykosteroidów (u chorych stosujących przewlekle te leki), choć w przypadku mepolizumabu stwierdzono, że istotnie zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszego zaostrzenia astmy w danym czasie. Wykazano co prawda, iż mepolizumab odznaczał się znamienne mniejszym wpływem na poprawę kontroli objawów astmy (według kwestionariusza ACQ), jednak wynik ten mógł wynikać z wysokiego ryzyka błędu związanego z oceną punktu końcowego, czyli przeszacowania efektu omalizumabu wobec placebo związanego z wiedzą chorych i badaczy o tym, jaka interwencja jest stosowana (w porównaniu pośrednim po stronie omalizumabu wykorzystano dane z badania *EXALT*, przeprowadzonego bez podwójnego zaślepienia). W podobnym kontekście (brak zaślepienia w badaniach oceniających omalizumab) z ostrożnością należy interpretować wynik porównania pośredniego dla oceny jakości życia według kwestionariusza AQLQ, wskazującego na mniejszą skuteczność mepolizumabu, jako że ocena jakości życia stanowi subiektywny punkt końcowy szczególnie wrażliwy na jawność stosowanej interwencji (chorzy przez sam fakt wiedzy o przyjmowaniu aktywnej substancji mogli odczuwać poprawę jakości życia). Bezpieczeństwo obu terapii było zbliżone i nie odnotowano różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń niepożądanych, przy czym mepolizumab wpływał znamienne na zmniejszenie ryzyka zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. W związku z podobnym profilem obu leków, wynikającym z porównania pośredniego należy spodziewać się, że mepolizumab wśród pacjentów kwalifikujących się do takiej terapii będzie równie skuteczny, co obecnie stosowany omalizumab.

Zasadność wykonania analizy minimalizacji kosztów dla porównania z omalizumabem wspiera także wstępna rekomendacja NICE dla mepolizumabu, w której komitet oceniający (*appraisal committee*) uznał, że na podstawie przedstawionego przez wnioskodawcę porównania pośredniego nie można wnioskować o różnicach w skuteczności między tymi lekami biologicznymi i zrezygnował w ogóle z oceny przedstawionych wyników w postaci wskaźnika ICUR (*GID-TAG519A*).

Podstawową miarę wyników zdrowotnych w analizie kosztów-użyteczności stanowią lata życia skorygowane o jakość (z ang. *quality adjusted life years, QALY*). Wynik analizy ekonomicznej dla porównania Mepo + SoC vs Oma + SoC przedstawiono w postaci różnicy kosztów, a dla porównania Mepo + SoC vs SoC w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) wynikający z zastosowania ocenianej interwencji zamiast komparatora. Zastosowanie takiego podejścia analitycznego jest zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie refundacyjnej (Ustawa 2011)* oraz *Rozporządzeniu o minimalnych wymaganiach (MZ 02/04/2012)*. Zgodnie z wymogami określonymi w ww. *Rozporządzeniu* dodatkowo opracowano analizę kosztów-konsekwencji. W przypadku porównania z omalizumabem obliczono dodatkowo wartości ilorazów kosztów stosowania porównywanych technologii i uzyskanych wyników zdrowotnych (CUR).

Zgodnie z ustalonym progiem kosztowej efektywności dla technologii medycznych w Polsce, 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*). Obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 125 955 zł ( $3 \times 41\,985$  zł; *GUS 30/10/2015*).

### 1.3.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem o minimalnych wymaganiach*, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (*MZ 02/04/2012*), analizę przeprowadzono z perspektywy:

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP);
- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P),

uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

#### 1.3.4. Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 2010*), horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Ponieważ w przypadku rozważanej technologii medycznej wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorych, w przypadku porównania z terapią standardową w analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy, w którym chorzy mogą osiągnąć wiek maksymalnie 100 lat. Dodatkowo, w analizie wrażliwości przyjęto horyzont czasowy równy 10 i 30 lat.

Jeśli chodzi o porównanie z omalizumabem, przyjęto, że ponieważ leki te mają porównywaną skuteczność, a więc generowane koszty i efekty w przypadku ich zastosowania będą podobne. Z tego względu, w analizie minimalizacji kosztów przyjęto roczny horyzont czasowy, wystarczający do oceny różnic w kosztach obu porównywanych terapii biologicznych.

#### 1.3.5. Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto wysokość rocznej stopy dyskontowania na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych, a w analizie wrażliwości uwzględniono alternatywne warianty dyskontowania:

- koszty i wyniki zdrowotne: 5% rocznie;
- koszty: 5%, wyniki zdrowotne: 0% rocznie;
- brak dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych,
- koszty: 3,5% rocznie, wyniki zdrowotne: 3,5% rocznie.

Dyskontowanie w modelu (CUA) uwzględniano po pierwszym cyklu, czyli już w pierwszym roku horyzontu czasowego. W analizie minimalizacji kosztów nie uwzględniono dyskontowania.

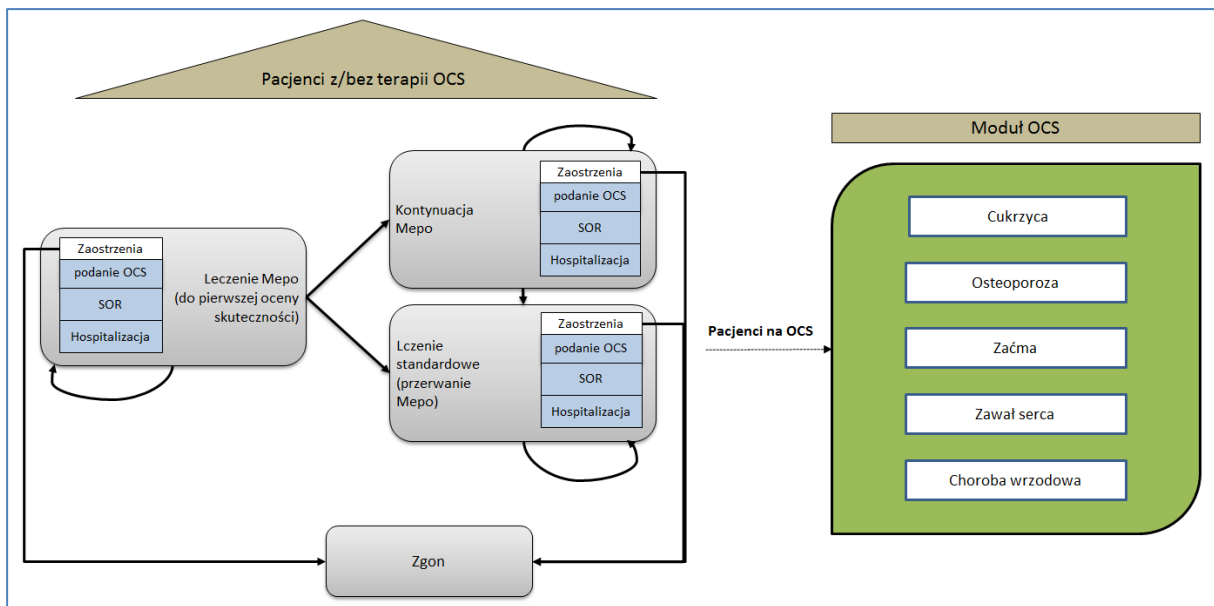
#### 1.3.6. Model ekonomiczny

Ponieważ na podstawie opracowanej wcześniej analizy efektywności klinicznej nie można jednoznacznie wnioskować o istotności różnic w skuteczności między mepolizumabem a omalizumabem, konserwatywnie ocena ekonomiczna dla tego porównania została ograniczona do analizy minimalizacji kosztów w 1-rocznym horyzoncie czasowym. Z tego powodu opis modelu ekonomicznego i większość parametrów uwzględnionych w analizie odnosi się wyłącznie do porównania Mepo + SoC vs SoC w dożywotnim horyzoncie czasowym.



Długookresowe konsekwencje ekonomiczne i zdrowotne leczenia chorych z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową z zastosowaniem porównywanych metod leczenia (Mepo + SoC i SoC) określono na drodze modelowania. Przeprowadzenie modelowania wynikało z konieczności ekstrapolowania wyników poza okres obserwacji badań klinicznych (*MENSA* oraz *SIRIUS*, *DREAM*), stanowiących źródło danych dotyczących skuteczności porównywanych strategii leczenia. W celu uchwycenia bieżących zmian jakości życia chorych z ciężką oporną na leczenie astmą eozynofilową, wykorzystano opracowany w MS Excel 2010 kohortowy model Markowa.

Wykres 1. Schemat modelu zastosowanego w analizie.



W modelu farmakoekonomicznym zdefiniowano następujące, wzajemnie wykluczające się stany zdrowotne, odpowiadające przede wszystkim rodzajowi aktualnej terapii:

- stan początkowy – obejmujący etap leczenia do pierwszej oceny efektywności w programie lekowym (po 24 tygodniu terapii mepolizumabem);
- kontynuacja leczenia mepolizumabem – stan przedstawiający chorych otrzymujących leczenie mepolizumabem w programie lekowym; chorzy pozostają w tym stanie do momentu zaistnienia kryterium wykluczenia lub do wystąpienia zgonu;
- leczenie standardowe (SoC) – stan przedstawiający chorych otrzymujących leczenie standardowe – po przerwaniu leczenia mepolizumabem w programie lekowym lub w całym horyzoncie analizy w ramieniu komparatora; chorzy pozostają w tym stanie do momentu wystąpienia zgonu;
- zgon, stan terminalny oznaczający śmierć pacjenta.

Stanem początkowym modelu, tj. stanem, w którym znajduje się kohorta w momencie rozpoczęcia symulacji, jest okres po włączeniu do programu lekowego, do pierwszej przewidzianej oceny skuteczności leczenia mepolizumabem, tj. początkowe 24 tygodnie terapii. Punkt startowy analizy wyznacza rozpoczęcie leczenia z zastosowaniem porównywanych interwencji (Mepo + SoC i SoC). W kolejnych cyklach modelu brana jest pod uwagę aktualna terapia, która jest czynnikiem różniącym ze względu na generowane koszty i efekty związane z leczeniem chorych z populacji docelowej. Po ocenie skuteczności leczenia Mepo po 24 tygodniu, w przypadku braku wystąpienia kryteriów przerwania, tj.:

- a. „wystąpienie zaostrzeń astmy [...] w okresie leczenia mepolizumabem w ilości równej lub przewyższającej okres poprzedzający leczenie w obserwacji rocznej, i
- b. brak zmniejszenia dawki doustnego glikokortykosteroidu o  $\geq 5$  mg w przeliczeniu na prednizon (w porównaniu z wizytą kwalifikacyjną),

chorzy kontynuują leczenie w programie. Przyjęto jednakże, że z czasem, chorzy będą przerywać leczenie w programie z różnych przyczyn, w tym z powodu braku skuteczności, czyli utraty poprawy mierzonej częstością ciężkich zaostrzeń astmy. Dodatkowo, w projekcie programu znajduje się zapis, że po 36 tygodniach terapii, leczenie mepolizumabem może zostać przerwane, ale „w przypadku istotnego pogorszenia kontroli astmy, pacjent może być ponownie włączony do programu, jeśli spełnia warunki określone w kryteriach włączenia do programu”. Biorąc pod uwagę realia związane z realizacją obecnego programu lekowego z udziałem zapis ten należy konserwatywnie interpretować, jako brak ograniczenia w długości leczenia chorych w programie (w przypadku utrzymywania się odpowiedzi na leczenie, czyli niższej częstości zaostrzeń). Z tego względu, w modelu przyjęto za projektem programu lekowego, że po początkowej ocenie skuteczności po 24 tygodniach leczenia, chorzy stopniowo przerywają leczenie, ale nie ma z góry przyjętego ograniczenia czasu terapii. Potwierdzeniem tego są wyniki badania *Haldar 2014*, w którym częstość zaostrzeń wzrosła istotnie po zaprzestaniu terapii mepolizumabem i po 12 miesiącach od przerwania leczenia nie stwierdzono istotnych różnic w stosunku do grupy kontrolnej (*Haldar 2014*). W projekcie programu lekowego przewidziano ocenę skuteczności i możliwości kontynuacji programu tylko w określonych punktach czasowych, oddzielonych głównie rocznymi okresami. Jednakże nie są dostępne długookresowe wyniki badań dotyczących utrzymywania się skuteczności mepolizumabu, które pozwoliłyby ocenić wartość tego parametru w rozpatrywanych punktach czasowych (np. po 104, czy 156 tygodniach).

Jednocześnie, model zawiera moduł służący ocenie skutków powikłań przewlekłego stosowania doustnych kortykosteroidów (część populacji docelowej), takich, jak cukrzyca, osteoporoza, zaćma, zawał serca, czy choroba wrzodowa. W każdym cyklu modelu szacowane jest prawdopodobieństwo wystąpienia każdego zdarzenia oraz związanych z nim dodatkowych kosztów i obniżenia jakości życia.

Poszczególne parametry modelu opisujące chorych w wyróżnionych stanach, mogły być stałe lub zmienne w czasie, jak również zależne (np. koszty terapii) lub niezależne (np. ryzyko zgonu) od stosowanej interwencji. Długość cyklu w modelu wynosi 28 dni, zgodnie z częstotliwością podawania mepolizumabu. Przyjęty cykl uznano za wystarczający do uchwycenia zmian w kosztach i wynikach zdrowotnych między porównywanymi strategiami leczenia. Ze względu na krótki cykl, w modelu nie zastosowano korekty połowy cyklu.

### 1.3.7. Zestawienie parametrów modelu

W modelu kosztów-użyteczności produktu leczniczego Nucale® można wyróżnić następujące kategorie parametrów wejściowych, szczegółowo opisane w kolejnych podrozdziałach analizy:

- charakterystyka początkowa modelowanej kohorty (parametry demograficzne);
- parametry skuteczności klinicznej:
  - częstość istotnych klinicznie zaostrzeń astmy;
  - zmniejszenie zużycia OCS stosowanych w ramach terapii przewlekłej;
  - odsetek chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami programu lekowego;
  - prawdopodobieństwo przerwania leczenia;
- śmiertelność;
- użyteczności stanów zdrowia:
  - użyteczność w okresie pozostawania na danym rodzaju leczenia;
  - czasowe obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem istotnego klinicznie zaostrzenia;
  - czasowe obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem powikłania terapii OCS;
- koszty i zużyte zasoby:
  - koszty interwencji (mepolizumab, omalizumab, leczenie standardowe);
  - koszty podania ocenianych interwencji;
  - pozostałe koszty programu lekowego (diagnostyka, monitorowanie leczenia);
  - koszty leczenia klinicznie istotnych zaostrzeń astmy;
  - koszty leczenia zdarzeń niepożądanych 3.-4. stopnia;
  - koszty powikłań stosowania terapii OCS.

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

### 1.3.8. Charakterystyka początkowa kohorty

Dane dotyczące charakterystyki demograficznej modelowanej kohorty przyjęto na poziomie odpowiadającym populacji obecnie leczonej omalizumabem w programie lekowym, gdyż w największym stopniu odpowiada ona polskiej populacji docelowej dla mepolizumabu. Poniżej zestawiono dla porównania dostępne charakterystyki populacji z badań klinicznych dla mepolizumabu i programu lekowego z udziałem omalizumabu w Polsce.

Tabela 4. Porównanie wybranych charakterystyk wyjściowych chorych włączonych do badań dotyczących mepolizumabu oraz aktualnie uczestniczących w programie lekowym leczenia astmy ciężkiej omalizumabem.

Parametr	DREAM (N = 308)	MENSA (N = 576)	SIRIUS (N = 135)	Chorzy w progra- mie lekowym (Jahnz-Różyk 2015a) (N = 85)	Chorzy w progra- mie lekowym (Jahnz-Różyk 2014) (N = 252)
Średni wiek (SD) [lata]	48,29 (11,20)*	50,01 (bd.)*^	50,00 (bd.)*	44,92 (14,09)	45,5 (bd.)*
Odsetek kobiet, n (%)	201 (65,26%)*	329 (57,12%)*	74 (54,81%)*	52* (61,17%)	156 (61,90%*)
Średnia masa ciała, (SD) [kg]	bd.	bd.	bd.	77,36 (18,21)	76,09 (bd.)*
Średnie stężenie IgE, (SD) [IU/ml]	bd.	159,95 (14,21)*	115,53 (1,81)*	338,96 (260,49)	316,13 (bd.)*
Średni czas trwania astmy, (SD) [lata]	18,45 (13,89)*	19,94 (13,83)*	18,72 (13,16)	23,97 (13,3)	bd.
Średnia należna war- tość FEV <sub>1</sub> , (SD) [%]	59,50 (15,49)*	61,02 (17,98)*	58,72 (17,71)*	61,77 (23,33)	63,03 (bd.)*
Średni wynik ACQ, (SD) [punkty]	2,35 (1,11)*	2,22 (1,20)*	2,10 (1,25)	bd.	3,60 (bd.)*
Średni wynik AQLQ, (SD) [punkty]	4,15 (1,20)*	bd.	bd.	bd.	3,01 (bd.)*
Średnia dawka syste- mowych glikokortyko- steroidów	bd.	13,2 (bd.)	bd.	bd.	12,58 (bd.)*
Średnia liczba zao- strzeń/pacjenta/rok (SD)	3,70 (3,46)	3,63 (2,58)*	3,10 (3,12)*	bd.	4,84 (bd.)*

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ w modelu centralnym obliczony średni wiek łącznej kohorty wynosił 50,1 lat.

We wszystkich badaniach dla mepolizumabu włączano chorych w wieku od 12 r. ż., dlatego średnia wieku 50,1 lat z MENSA jest równoważna średniej wieku w obecnym programie lekowym dla omalizumabu. Zatem wydaje się, że polska populacja chorych z ciężką astmą w tym samym przedziale wiekowym jest nieco młodsza, niż w tym badaniu. Ponieważ żadna z rozpatrywanych wartości nie jest w pełni zgodna z kryterium wiekowym 18 lat w programie dla mepolizumabu, zdecydowano przyjąć w analizie podstawowej średni wiek odpowiadający populacji polskiej, tj. 45,5 lat oraz odsetek kobiet

wynoszący 61,9%. Ponieważ wśród pacjentów włączanych do programu z udziałem omalizumabu znajdują się także osoby poniżej 18 r. ż. (ok. 9% procent całej grupy), rzeczywisty wiek chorych może być nieco wyższy, ale różnica nie powinna być znacząca.

Przyjęcie niższego wieku wyjściowego poparte jest też opinią NICE, który we wstępnej rekomendacji dla mepolizumabu (*GID-TAG519A*, 4.20) zaznaczył, że rzeczywiście leczona populacja w Wielkiej Brytanii również będzie młodsza, niż w badaniu *MENSA*.

W analizie wrażliwości uwzględniono także charakterystykę chorych w badaniu *MENSA*, tj. średni wyjściowy wiek 50,1 roku i odsetek kobiet równy 57,12%. W poniższej tabeli przedstawiono wartości tego parametru (zakres zmienności) wykorzystane w analizie wrażliwości.

Tabela 5. Średni wiek wyjściowy kohorty.

Parametr	Wariant podstawowy	SE	Zakres zmienności		PSA
			Minimum	Maksimum	
Wiek wyjściowy	45,5 ( <i>Jahnz-Różyk 2014</i> )	0,888	43,8 (śr. - 1,96 × SE)	50,1 ( <i>MENSA</i> )	Rozkład normalny; Średnia: 45,5; SD: 0,888*;

\*dla populacji równe SE.

W analizie nie było konieczności uwzględniania masy ciała chorych, gdyż dawkowanie wszystkich uwzględnionych leków przeliczane jest tylko na jednostkę czasu (np. dawka dzienna).

Kolejnym parametrem opisującym populację docelową dla mepolizumabu jest zakres przewlekłego stosowania OCS. W badaniu *MENSA* 24% chorych stosowało taką terapię. Jednakże przeszukano literaturę w celu zweryfikowania tej wartości w kontekście polskiej populacji. Odnaleziono jedno badanie (*Panek 2016*), którego celem była ocena stopnia ciężkości astmy, rodzaju stosowanego leczenia przeciwastmatycznego oraz częstości występowania chorób współistniejących i ich wpływu na przebieg kliniczny astmy w populacji chorych będących pod opieką Oddziału Klinicznego Pulmonologii i Alergologii, Oddziału Kliniczny Pulmonologii Ogólnej i Onkologicznej oraz Poradni Alergologii i Chorób Płuc w uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym Nr 1 im. Norberta Barlickiego w Łodzi w latach 2010-2013. Badanie *Panek 2016* przedstawia aktualne polskie dane dotyczące rzeczywistej praktyki klinicznej stosowanej w leczeniu chorych z astmą ciężką. Do badania włączono ogółem 451 uczestników, z czego 52,11% stanowili chorzy na astmę (n = 235), a 47,89% osoby włączone jako grupa kontrolna (n = 216). W podgrupie 235 chorych z astmą postać ciężka tej choroby została zdiagnozowana u 84 chorych (35,74%).

Na podstawie odnalezionego polskiego badania (*Panek 2016*) w wariancie podstawowym przyjęto, że 64,3% chorych z rozważanej populacji stosuje przewlekłe doustne glikokortykosteroidy. Przyjęcie



[Redacted text block]

Drugim elementem oceny możliwości kontynuowania leczenia Mepo jest zmniejszenie dawki stosowanych przewlekle OCS o co najmniej 5 mg (w przeliczeniu na prednizon). Wartość tego parametru została określona na podstawie badania *SIRIUS*, w którym wszyscy chorzy otrzymywali terapię OCS. Nie są dostępne dane wprost odpowiadające brzmieniu kryterium zapisanego w projekcie programu lekowego. W badaniu *SIRIUS* przedstawiono odsetek chorych, którzy podczas terapii mepolizumabem uzyskali redukcję dawki OCS o co najmniej 50% po 24 tyg. leczenia. Jednakże, wiadomo, że na początku badania, po optymalizacji, mediana dawki OCS wynosiła w ramieniu z mepolizumabem 10 mg. Zatem przyjęto, że redukcja dawki OCS o  $\geq 50\%$  w badaniu *SIRIUS* oznaczała *de facto* zmniejszenie jej o  $\geq 5$  mg, co odpowiada rozpatrywanemu kryterium.

Tabela 7. Odsetek chorych uzyskujących  $\geq 50\%$  redukcję zużycia doustnych glikokortykosteroidów, badanie *SIRIUS*.

Badanie	Interwencja		Kontrola		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
<i>SIRIUS</i>	69	37 (53,6%)	66	22 (33,3%)	<b>1,61 (1,07; 2,41)</b> NNT = 5 (3; 26) p = 0,0216	<b>0,20 (0,04; 0,37)</b> p = 0,0151 <sup>#</sup>

Zatem, w analizie podstawowej przyjęto wartość 53,6% dla odsetka chorych uzyskujących redukcję dawki zgodnie z zapisami programu lekowego. Jednocześnie, przyjęto, że chorzy otrzymujący SoC nie będą mieli redukcji dawki OCS.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 1.3.9.2. Częstości klinicznie istotnych zaostrzeń astmy

Źródłem częstości zaostrzeń astmy wykorzystanym w analizie było badanie *MENSA*, w którym wszyscy chorzy mieli wyjściowo co najmniej 2 zaostrzenia astmy w okresie ostatnich 12 miesięcy, wymagające zastosowania doustnych lub systemowych glikokortykosteroidów (lub zwiększenia ich dawki przynajmniej dwukrotnie w przypadku chorych otrzymujących przewlekle glikokortykosteroidy) pomimo stosowania wysokich dawek ICS. Program lekowy dopuszcza możliwość włączenia chorych z mniejszą liczbą zaostrzeń, pod warunkiem stosowania przewlekle OCS, jednakże założono, że w praktyce chorzy włączani do programu będą mieli więcej zaostrzeń (jak obecnie w przypadku



programu dla omalizumabu, *Jahnz-Różyk 2014*) i tym samym wszyscy będą spełniać to kryterium włączenia do programu (niezależnie od kryterium dotyczącego OCS). Zatem badanie *MENSA* jest odpowiednim źródłem wartości tego parametru, tym bardziej, że w pozostałych badaniach (*SIRIUS*, gdzie kryteria włączenia uwzględniały jedynie konieczność przewlekłego stosowania OCS, a i tak wyjściowa liczba zaostrzeń była na poziomie pozostałych badań, i *DREAM*) średnia częstość zaostrzeń również była na podobnym poziomie.

W analizie wykorzystano łącznie częstości klinicznie istotnych zaostrzeń pochodzących z obu ramion badania *MENSA*, w których stosowano mepolizumab (dla formy dożylną i podskórną). We wstępnej rekomendacji NICE pojawiła się sugestia, że badanie *SIRIUS*, ewentualnie *COSMOS* jest lepszym źródłem danych, jednakże w polskich warunkach, zapisom proponowanego programu lepiej odpowiada populacja włączona do badania *MENSA*, głównie ze względu na brak bezwzględnej konieczności stosowania OCS.

W modelu centralnym GSK przyjęto, że częstości zaostrzeń u chorych stosujących mepolizumab należy rozpatrywać w dwóch przedziałach czasowych – przed pierwszą oceną skuteczności (wszyscy chorzy włączeni do programu) oraz po tej ocenie (tylko chorzy spełniający kryteria kontynuacji leczenia). W pierwszym okresie (24 tygodnie) częstość klinicznie istotnych zaostrzeń obejmuje chorych, którzy dzięki mepolizumabowi zanotowali jej zmniejszenie oraz chorych, u których poprawa nie wystąpiła. Natomiast w okresie po 24 tygodniu leczenia mepolizumab otrzymują tylko chorzy, u których częstość zaostrzeń zmalała, zatem jej wartość powinna być niższa, niż w okresie poprzedzającym ocenę. W przypadku chorych na leczeniu SoC, przyjęto częstość zaostrzeń na poziomie ramienia bez mepolizumabu w badaniu *MENSA*, taka sama w całym okresie pozostawania na tej terapii.

Wyjściowe wartości tego parametru można oszacować na podstawie głównej publikacji dla badania *MENSA* (*Ortega 2014*), jednakże w przypadku chorych z odpowiedzią na leczenie konieczne było oparcie się na danych niepublikowanych.

*Tabela 9. Średnia liczba klinicznie istotnych zaostrzeń astmy/pacjenta/rok (badanie MENSA).*

Badanie	Interwencja		Kontrola		Rate Ratio (95% CI)
	N	średnia (SD)	N	średnia (SD)	
<i>MENSA (Mepo sc)</i>	194	0,83 (bd.)	191	1,74 (bd.)	<b>0,47 (0,35; 0,64)</b> <b>p &lt; 0,001</b>
<i>MENSA (Mepo iv)</i>	191	0,93 (bd.)			<b>0,53 (0,40; 0,72)</b> <b>p &lt; 0,001</b>

Ostatecznie, częstość klinicznie istotnych zaostrzeń astmy u chorych otrzymujących mepolizumab w początkowym okresie 24 tygodni przyjęto na poziomie 0,8771/pacjent/rok (średnia dla Mepo po-

dawanego dożylnie i [REDACTED] natomiast w grupie chorych otrzymujących SoC (także po zakończeniu leczenia mepolizumabem) – 1,7439/pacjent/rok. Wszystkie te wartości przyjęto także w modelu centralnym. Przyjęcie częstości zaostrzeń z grupy SoC także u chorych wypadających z leczenia mepolizumabem jest podejściem konserwatywnym, gdyż można oczekiwać, że u tych chorych częstość zaostrzeń powinna być wyższa. Zostało to także zauważone przez NICE, z konkluzją, że w ten sposób wynik analizy ekonomicznej (ICUR) jest zawyżony (*GID-TAG519A*, 4.14). Z drugiej jednak strony, u chorych którzy uzyskali początkowo zmniejszenie częstości zaostrzeń podczas terapii mepolizumabem, w wyniku przerwania tego leczenia niekoniecznie od razu częstość zaostrzeń wzrasta do poziomu z grupy nigdy nie leczonych mepolizumabem. Można jednak uznać, że te dwa mechanizmy znoszą się wzajemnie, dlatego przyjęte podejście jest poprawne, gdyż nie są dostępne bardziej dokładne dane dla tego parametru. Dodatkowo, NICE wskazał, że częstość zaostrzeń w grupie chorych kontynuujących mepolizumab powinna pochodzić z dłuższego okresu obserwacji, np. z badania *COSMOS*. Jednakże bardziej problematyczny stałby się dobór wartości tego parametru dla pozostałych stanów w modelu. Uznano zatem, że bardziej wiarygodne będzie pozostawienie wartości z badania *MENSA*.

Należy jednak zwrócić uwagę, iż w grupie placebo wyjściowa częstość zaostrzeń wynosiła 3,6, natomiast po 24 tygodniach zmalała do 1,74 zaostrzeń. Można to oczywiście wytłumaczyć faktem, że z jednej strony dokładna weryfikacja nasilenia zaostrzeń prowadziła do zmniejszenia ich liczby klasyfikowanych jako zaostrzenia klinicznie istotne. Z drugiej strony, chorzy biorący udział w badaniu klinicznym mogli mieć zoptymalizowaną terapię i lepszej jej monitorowanie, niż chorzy leczeni w codziennej praktyce klinicznej. Oba te czynniki skutkują niższą częstością zaostrzeń, niż zakładane (co najmniej 2) i których można oczekiwać w praktyce, tj. w sytuacji realizacji programu lekowego. Z tego względu, w ramach analizy wrażliwości wykonano warianty obliczeniowe, w których wykorzystano powyższe częstości zaostrzeń, ale skorygowane z pomocą parametru względnego o wyjściową częstość zaostrzeń równą wartości wyjściowej w badaniu *MENSA*, albo na poziomie zanotowanym u chorych włączonych do terapii omalizumabem w obecnie funkcjonującym programie leczenia astmy ciężkiej (za *Jahnz-Różyk 2014*) (patrz: Tabela 4).

Wartości względne (*rate ratio*) obliczono dla obu częstości zaostrzeń w grupie mepolizumabo względem grupy z samym leczeniem SoC:

- przed oceną skuteczności Mepo –  $0,8771/1,7439 = 0,5030$ ;

[REDACTED]

Poniższa tabela zawiera zestawienie wszystkich wartości przyjętych w analizie.

Tabela 10. Częstości klinicznie istotnych zaostrzeń astmy.

Parametr	Wariant podstawowy	SE	Zakres zmienności		PSA
			Minimum	Maksimum	
SoC (MENZA)	1,7439	0,0977	1,5602 (2,5 percentyl rozkładu lognorm)	1,9431 97,5 percentyl rozkładu lognorm)	Rozkład lognorm; alfa: 0,5546; beta: 0,0560;
SoC (wyjściowo w MENSA)	3,63	-	-	-	-
SoC (Jahnz-Różyk 2014)	4,84	-	-	-	-
Mepo + SoC (przed oceną skuteczności)	0,8771	0,0853	0,7218 (2,5 percentyl rozkładu lognorm)	1,0559 97,5 percentyl rozkładu lognorm)	Rozkład lognorm; alfa: -0,1358; beta: 0,0971;
Mepo + SoC (przed oceną skuteczności); korekta na wartość wyjściową w MENSA	1,8257	-	-	-	-
Mepo + SoC (przed oceną skuteczności); korekta na wartość wyjściową w programie dla Oma	2,4343	-	-	-	-
Mepo + SoC (kontynuacja)	██████	██████	██████	██████	██████
Mepo + SoC (kontynuacja); korekta na wartość wyjściową w MENSA	██████	█	█	█	█
Mepo + SoC (kontynuacja); korekta na wartość wyjściową w programie dla Oma	██████	█	█	█	█

Powyższe wartości roczne przeliczono proporcjonalnie, odpowiednio do 4-tygodniowych cykli modelu.

Z powodu braku wyników dla długookresowej obserwacji tej samej grupy pacjentów, nie było możliwe oszacowanie tempa zmniejszania się skuteczności mepolizumabu (stopniowy wzrost częstości zaostrzeń u chorych kontynuujących leczenie), jednakże zjawisko to jest przybliżone poprzez założenie o stopniowym przerywaniu terapii (patrz: Rozdział 1.3.9.4).

### 1.3.9.3. Rozkład typów zaostrzeń

Zgodnie z zapisami projektu programu lekowego, podobnie jak w badaniach klinicznych, wyróżnić należy 3 typy zaostrzeń, ze względu na sposób postępowania:

- wymagające zastosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększenia ich dawki u osób, które stosują je przewlekłe,
- wymagające wizyty w oddziale ratunkowym (SOR),
- wymagające hospitalizacji.

Takie rozróżnienie ma znaczenie ze względu na odmienne koszty koniecznych interwencji medycznych, a także ze względu na różne konsekwencje zdrowotne, przejawiające się we wpływie na jakość życia, a także we wpływie na ryzyko zgon u tych chorych.

[Redacted content]

**1.3.9.4. Zakończenie udziału w programie lekowym**

W analizie przyjęto, że chorzy, którzy spełnili kryteria kontynuacji leczenia poza 24 tydzień, z czasem, będą jednak przerywać leczenie w programie – z różnych przyczyn, w tym z powodu braku skuteczności (m.in. utraty poprawy mierzonej częstością klinicznie istotnych zaostrzeń astmy). W projekcie programu lekowego przewidziano ocenę skuteczności i możliwości kontynuacji programu tylko w określonych punktach czasowych, oddzielonych głównie rocznymi okresami. Jednakże nie są dostępne długookresowe wyniki badań dotyczących utrzymywania się skuteczności mepolizumabu, które pozwoliłyby ocenić wartość tego parametru w rozpatrywanych punktach czasowych (np. po 104, czy 156 tygodniach). Jednocześnie, analizując tempo wypadania pacjentów z programu lekowego z udziałem omalizumabu (protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego do spraw Leczenia Biologicznego w Ciężkiej Astmie Alergicznej), można wnioskować, że mimo wyznaczenia podobnych punktów czasowych dla oceny zasadności kontynuacji leczenia, wygląda na to, że proces ten odbywa

się w sposób jednostajny, a nie skokowy. Z tego względu, w modelu pozostawiono mechanizm oceny kontynuacji leczenia przyjęty w oryginalnym modelu złożonym do agencji NICE, tj. po pierwszej ocenie skuteczności, chorzy kontynuują leczenie, ale w każdym cyklu, oprócz zgonu, może wystąpić przerwanie leczenia z różnych przyczyn, także z powodu utraty odpowiedzi na leczenie. Dodatkowo, w projekcie programu znajduje się zapis, że po 36 tygodniach terapii, leczenie mepolizumabem może zostać przerwane, ale „w przypadku istotnego pogorszenia kontroli astmy, pacjent może być ponownie włączony do programu, jeśli spełnia warunki określone w kryteriach włączenia do programu”. Biorąc pod uwagę realia związane z realizacją obecnego programu lekowego z udziałem omalizumabu, zapis ten należy konserwatywnie interpretować, jako brak ograniczenia w długości leczenia chorych w programie (w przypadku utrzymywania się odpowiedzi na leczenie, czyli niższej częstości zaostrzeń). Z tego względu, w modelu przyjęto za projektem programu lekowego, że po początkowej ocenie skuteczności po 24 tygodniach leczenia, chorzy stopniowo przerywają leczenie, ale nie ma z góry przyjętego ograniczenia czasu terapii (zgodnie z opinią NICE w *GID-TAG519A*).

Podstawową wartość dla tego parametru przyjęto na podstawie wyników fazy otwartej badań *MENSA* i *SIRIUS* (*COSMOS*), trwającej 12 mies. od momentu zakończenia udziału chorych w fazach z randomizacją tych badań. Zatem badanie *COSMOS* dobrze odzwierciedla tempo wypadania pacjentów z programu lekowego w okresie rocznym po zaplanowanej ocenie skuteczności. Zastosowanie tego pojęcia było komentowane przez NICE, jako nie oddające w pełni zaplanowanej cyklicznej oceny skuteczności, jednakże nie zaproponowano alternatywnego rozwiązania, a zalecono ocenę tego parametru w analizie wrażliwości (*GID-TAG519A*, rozdział 4.13).

W analizie wrażliwości wykorzystano także, oszacowany na podstawie publikowanych protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego do spraw Leczenia Biologicznego w Ciężkiej Astmie Alergicznej, średnioroczny odsetek kończących terapię omalizumabem w istniejącym programie (w ciągu 36 miesięcy terapii włączono 434 pacjentów, przy czym 60 zakończyło udział w programie).

*Tabela 12. Odsetki chorych przerywających leczenie mepolizumabem z jakiegokolwiek przyczyny w badaniach klinicznych.*

<i>COSMOS</i>	<i>DREAM</i>	<i>MENSA</i>	<i>SIRIUS</i>	Program lekowy dla Oma
66 (10,1%; Mepo iv/sc)	24 (15,7%; Mepo iv)	9 (4,6%; Mepo sc) 16 (8,4%; Mepo iv)	3 (4,3%; Mepo sc)	4,51%

W analizie wrażliwości, jako minimalną wartość rocznego odsetka zakończeń leczenia mepolizumabem przyjęto wartość rzeczywistą dla omalizumabu, natomiast wartość maksymalną na poziomie badania *DREAM*.

Tabela 13. Odsetki chorych przerywających leczenie mepolizumabem z jakiegokolwiek przyczyny – zakres zmienności.

Parametr	Wariant podstawowy	SE	Zakres zmienności		PSA
			Minimum	Maksimum	
% kończących leczenie Mepo	10,1% (COSMOS)	1,2%	4,51% (program lekowy dla Oma)	15,7% (DREAM)	Rozkład beta; alfa: 65,9; beta: 584,1;

Powyższe wartości roczne przeliczono proporcjonalnie, odpowiednio do 4-tygodniowych cykli modelu.

### 1.3.9.5. Śmiertelność

W analizie uwzględniono odrębnie śmiertelność związana z astmą (w szczególności klinicznie istotnymi zaostrzeniami) oraz śmiertelność z przyczyn ogólnych.

#### 1.3.9.5.1. Śmiertelność związana z astmą

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 zawiązało śmiertelność w populacji docelowej. W ramach weryfikacji tego podejścia Zespół Oceniający na drodze własnego przeglądu systematycznego zidentyfikował badanie de Vries 2011, w którym zebrano dane na temat dorosłych pacjentów z astmą pozostających pod opieką 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 2011 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 2011* (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 2011*, 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 2011*), dla której ponownie przyjęto rozkład według przedziałów wiekowych, ale tym razem zgodnym z badaniem *MENSA* (gdzie m.in. 27,7% przypadało na chorych w wieku 17-44 lat i 68,9% na chorych powyżej 45 r. ż.). Poniżej w tabeli przedstawiono wykorzystane dane oraz przeprowadzone obliczenia dla wariantu podstawowego analizy.

Tabela 14. Ocena śmiertelności związanej z astmą – wariant podstawowy.

Parametr	Wariant podstawowy	SE	Zakres zmienności		PSA	Korekta +15%
			Minimum	Maksimum		
Prawdopodobieństwo zgonu (hospitalizacja związana z zaostrzeniem, wiek: 17-44, <i>Watson 2007</i> )	36/9407 = 0,38%	0,06%	0,27% (2,5 percentyl rozkładu beta)	0,52% (97,5 percentyl rozkładu beta)	Rozkład beta: alfa: 36,0; beta: 9370,0;	0,44%
Prawdopodobieństwo zgonu (hospitalizacja związana z zaostrzeniem, wiek: 45+, <i>Watson 2007</i> )	177/7143 = 2,48%	0,18%	2,13% (2,5 percentyl rozkładu beta)	2,85% (97,5 percentyl rozkładu beta)	Rozkład beta: alfa: 177,0; beta: 6965,0;	2,85%
Prawdopodobieństwo zgonu ( <i>de Vries 2011</i> )	0,40% (N = 2299)	0,13%	0,18% (2,5 percentyl rozkładu beta)	0,70% (97,5 percentyl rozkładu beta)	Rozkład beta: alfa: 9,2; beta: 2288,8;	0,46%
Prawdopodobieństwo zgonu z powodu zaostrzenia (wiek: 17-44, <i>Watson 2007/de Vries 2011</i> + 15%)	0,27%	-	Związany z zakresem dla wartości z badania <i>Watson 2007</i> 0,19%      0,36%		-	-
Prawdopodobieństwo zgonu z powodu zaostrzenia (wiek: 45+, <i>Watson 2007/de Vries 2011</i> + 15%)	1,74%	-	Związany z zakresem dla wartości z badania <i>Watson 2007</i> 1,50%      2,00%		-	-

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

Natomiast w analizie wrażliwości, za modelem centralnym firmy GSK, przyjęto alternatywne podejście, którego podstawą również było badanie *Watson 2007*, jednakże miało ono na celu zróżnicowanie prawdopodobieństwa zgonu ze względu na typ (ciężkość) zaostrzenia. W tym celu wykorzystano dane dla populacji brytyjskiej pochodzące z raportu *The National Review of Asthma Deaths (NRAD 2014)*. Badanie to miało na celu analizę okoliczności, w których wystąpiły zgony u chorych z astmą oraz identyfikację czynników, których można uniknąć poprzez optymalizację praktyki klinicznej, aby zminimalizować ryzyko tych zgonów. Badanie obejmowało 3-letni okres (2011-2014), w którym gromadzono informację na temat zgonów pacjentów z astmą, wśród których 39% (61/155) miało astmę ciężką.

Tabela 15. Wyniki badania NRAD i zastosowanie w modelu.

Wyniki badania NRAD		Dopasowanie do typów zaostrzeń w modelu
Miejsce wystąpienia zgonu	Liczba i odsetek chorych	
W domu	80 (41%)	wymagające zastosowania OCS (83,1%)
W domu/ośrodku opieki	5 (3%)	
W podróży	4 (2%)	
Inne miejsce	2 (1%)	
W drodze do szpitala	45 (23,1%)	wymagające pobytu w SOR (8,7%)
W szpitalu	59 (30,3%)	wymagające hospitalizacji (8,2%)

Wykorzystując dane z badania NRAD, prawdopodobieństwa zgonu dla klinicznie istotnych zaostrzeń astmy wymagających podania OCS lub wizyty w SOR, obliczono proporcjonalnie względem prawdopodobieństw zgonu dla zaostrzeń wymagających hospitalizacji pochodzących z badania *Watson 2007*. Poniżej przedstawiono przykładową kalkulację prawdopodobieństwa zgonu dla zaostrzenia wymagającego zastosowania OCS u chorych w wieku powyżej 45 lat:

- $(\% \text{ zaostrzeń wymagających hospitalizacji} \times \text{prawdopodobieństwo zgonu w przypadku zaostrzenia wymagającego hospitalizacji} / \% \text{ zgonów w szpitalu}) \times (\% \text{ zgonów poza systemem ochrony zdrowia} / \% \text{ zaostrzeń wymagających zastosowania OCS}) = (8,2\% \times 2,48\% / 30,3\%) \times (0,46,7\% / 83,1\%) = 0,38\%$ .



Tabela 16. Prawdopodobieństwa zgonów z powodu zaostrzeń astmy (na podstawie badań Watson 2007 i NRAD).

Parametr	Zaostrzenie wymagające podania OCS	Zaostrzenie wymagające wizyty w SOR	Zaostrzenie wymagające hospitalizacji
Prawdopodobieństwo zgonu (wiek: 17-44)	0,06%	0,28%	0,38%
Prawdopodobieństwo zgonu (wiek: 45+)	0,38%	1,79%	2,48%

Powyższe średnie wartości prawdopodobieństwa zgonu także naliczane były w modelu za każdym razem, gdy wystąpiło klinicznie istotne zaostrzenie astmy danego typu.

We wstępnej rekomendacji NICE (*GID-TAG519A*) oparcie się na badaniu *Watson 2007*, tj. podejście zastosowane w modelu wnioskodawcy nie zostało zaakceptowane, jednakże zastrzeżenie dotyczyło braku stratyfikacji wiekowej podanych prawdopodobieństw przeżycia.

#### 1.3.9.5.2. Śmiertelność ogólna

Oprócz zwiększonego prawdopodobieństwa zgonu w przypadku wystąpienia klinicznie istotnego zaostrzenia astmy, wykorzystano także zależne od wieku prawdopodobieństwa zgonu dla populacji ogólnej (*GUS 2014*).

Tabela 17. Roczne prawdopodobieństwa zgonu w podziale na wiek i płeć w populacji Polski wg tablic trwania życia GUS dla 2014 roku.

Wiek	P. zgonu (M)	P. zgonu (K)	Wiek	P. zgonu (M)	P. zgonu (K)	Wiek	P. zgonu (M)	P. zgonu (K)
0	0,00456	0,00396	34	0,00150	0,00044	68	0,02915	0,01310
1	0,00028	0,00028	35	0,00162	0,00050	69	0,03116	0,01412
2	0,00019	0,00020	36	0,00177	0,00055	70	0,03334	0,01526
3	0,00013	0,00014	37	0,00193	0,00062	71	0,03575	0,01656
4	0,00011	0,00011	38	0,00212	0,00068	72	0,03843	0,01808
5	0,00010	0,00009	39	0,00234	0,00076	73	0,04141	0,01988
6	0,00010	0,00009	40	0,00258	0,00085	74	0,04475	0,02203
7	0,00010	0,00008	41	0,00284	0,00095	75	0,04847	0,02459
8	0,00010	0,00008	42	0,00312	0,00106	76	0,05262	0,02762
9	0,00009	0,00008	43	0,00343	0,00118	77	0,05723	0,03117
10	0,00009	0,00009	44	0,00377	0,00133	78	0,06230	0,03528
11	0,00009	0,00010	45	0,00414	0,00149	79	0,06787	0,04000

Wiek	P. zgonu (M)	P. zgonu (K)	Wiek	P. zgonu (M)	P. zgonu (K)	Wiek	P. zgonu (M)	P. zgonu (K)
12	0,00010	0,00012	46	0,00456	0,00168	80	0,07393	0,04533
13	0,00012	0,00013	47	0,00502	0,00189	81	0,08050	0,05129
14	0,00017	0,00015	48	0,00554	0,00213	82	0,08758	0,05790
15	0,00026	0,00018	49	0,00612	0,00238	83	0,09518	0,06518
16	0,00039	0,00021	50	0,00677	0,00266	84	0,10331	0,07313
17	0,00055	0,00023	51	0,00747	0,00296	85	0,11199	0,08177
18	0,00073	0,00025	52	0,00825	0,00328	86	0,12126	0,09114
19	0,00086	0,00026	53	0,00908	0,00363	87	0,13112	0,10126
20	0,00095	0,00026	54	0,00997	0,00400	88	0,14163	0,11218
21	0,00098	0,00025	55	0,01093	0,00439	89	0,15286	0,12394
22	0,00099	0,00025	56	0,01195	0,00482	90	0,16475	0,13653
23	0,00098	0,00024	57	0,01302	0,00528	91	0,17754	0,15011
24	0,00098	0,00025	58	0,01416	0,00578	92	0,19108	0,16461
25	0,00098	0,00025	59	0,01536	0,00632	93	0,20536	0,18003
26	0,00100	0,00026	60	0,01663	0,00690	94	0,22039	0,19639
27	0,00103	0,00026	61	0,01796	0,00752	95	0,23617	0,21367
28	0,00108	0,00027	62	0,01935	0,00820	96	0,25269	0,23187
29	0,00114	0,00028	63	0,02081	0,00891	97	0,26994	0,25096
30	0,00118	0,00030	64	0,02232	0,00966	98	0,28790	0,27093
31	0,00125	0,00033	65	0,02390	0,01046	99	0,30655	0,29174
32	0,00132	0,00036	66	0,02555	0,01129	100	0,32586	0,31334
33	0,00140	0,00040	67	0,02729	0,01217			

Na podstawie powyższych wartości w modelu obliczane było średnie prawdopodobieństwo zgonu, ważone przyjętymi odsetkami kobiet i mężczyzn.

#### 1.3.9.6. Modelowanie powikłań przewlekłej terapii OCS

Model centralny GSK wykorzystany m.in. w analizie ekonomicznej dla mepolizumabu, złożonej do brytyjskiej agencji NICE (obecnie w trakcie oceny) zawiera moduł służący modelowaniu kosztów i efektów związanych z występowaniem powikłań długotrwałej terapii opartej na doustnych/systemowych glikokortykosteroidach (OCS). Moduł ten został opracowany na podstawie da-

nych pochodzących z brytyjskiego systemu opieki zdrowotnej (*Clinical Practice Research Datalink*, [www.cprd.com](http://www.cprd.com)), obejmujących populację chorych z astmą w okresie od początku 2004, do końca 2012 roku. Występowanie powikłań terapii OSC skorelowane zostało przede wszystkim ze skumulowaną dawką OCS, a wpływ jej zwiększenia mierzony był za pomocą modelu liniowego, w którym uwzględniano ilorazy hazardów i prawdopodobieństwa poszczególnych zdarzeń w odniesieniu do zmiennego w czasie zużycia OCS (ilorazy hazardów uzyskano za pomocą modelu proporcjonalnego hazardu Coxa z parametrami zależnymi od czasu), co sprowadzało się do określenia ilorazu hazardu danego powikłania dla zwiększenia skumulowanej dawki OCS o 1 g. Wykorzystane modele (odrębne dla każdego powikłania) można przedstawić za pomocą poniższego wzoru:

$$\lambda_i(t) = \lambda_0(t) \exp(\beta_1 avgscsdose_i(t) + \beta_4 priorperioddose_{i,t-1}(t) + X_i(t)),$$

gdzie:

$\lambda_i(t)$  = funkcja hazardu wystąpienia zdarzenia w chwili  $t$  dla chorego  $i$ ,

$\lambda_0(t)$  = hazard bazowy (niezależny od czasu),

*avgcumdose* = skumulowana dawka OCS (w przeliczeniu na prednizon),

*priorperioddose* = dawka OCS (w przeliczeniu na prednizon) otrzymana w poprzednim 28-dniowym cyklu,

$X$  = zmienne w czasie współczynniki odpowiadające parametrom niezwiązanym z OCS, mającym wpływ na ryzyko wystąpienia zdarzeń (wiek, płeć, palenie tytoniu itp.).

Poniżej zestawiono parametry modeli dla każdego rodzaju powikłania.

Tabela 18. Parametry modeli ryzyka wystąpienia powikłań przewlekłej terapii OCS.

Powikłanie	Natężenie dawki	Poprzednia dawka	Wiek	Płeć męska	Cukrzyca	Palenie tytoniu			
Zaćma				0,6187	0,0567	0,1953			
	0,6657	0,2430	0,0791	-0,0844	0,5740	0,0300			
Powikłanie	Natężenie dawki	Poprzednia dawka	Wiek	Płeć męska	Cukrzyca	Palenie tytoniu	Wysokie BMI	Nadciśnienie	Dyslipidemia
Zawał serca				0,6215	0,0604	0,1909	0,2590	0,3190	0,1776
	0,3062	0,3235	0,0656	0,5576	0,4148	0,4784	-0,1080	0,3000	0,3291
Powikłanie	Natężenie dawki	Poprzednia dawka	Wiek	Płeć męska			Wysokie BMI		NLPZ
Choroba wrzodowa				0,6213			0,2594		0,0471
	0,2004	0,2623	0,0401	0,4179			-0,0722		0,3054

Powikłanie	Natężenie dawki	Poprzednia dawka	Wiek	Płeć męska	Wiek 60+		
Osteoporoza				0,6040	0,4249		
	0,7370	0,3976	0,0534	-0,9552	0,2419		
Powikłanie	Natężenie dawki	Poprzednia dawka	Wiek	Płeć męska	NTG	Wysokie BMI	
Cukrzyca				0,6236	0,0009	0,2278	
	0,3191	0,2685	0,0243	0,1140	2,3317	0,7414	

Ryzyko wystąpienia było modelowane w całym horyzoncie czasowym analizy, oddzielnie dla każdego uwzględnionego powikłania i w przypadku zawału serca, zawału serca oraz choroby wrzodowej naliczane było w sposób jednorazowy, natomiast w przypadku osteoporozy i cukrzycy w sposób skumulowany.

### 1.3.10. Użyteczności stanów zdrowia

W celu obliczenia QALY, stanowiących główną miarę efektów zdrowotnych w modelu ekonomicznym produktu leczniczego Nucala® (mepolizumab), zdefiniowanym w modelu stanom zdrowotnym przyporządkowano odpowiednie indeksy użyteczności wykorzystywane do korygowania przeżycia całkowitego uzyskiwanego w kolejnych cyklach symulacji. Wyrażona za pomocą użyteczności jakość życia chorych w modelu obejmowała następujące stany zdrowotne związane z przebiegiem choroby i procesem jej leczenia:

- przed oceną skuteczności Mepo,
- kontynuujący Mepo,
- podczas terapii SoC,

z dodatkowym uwzględnieniem utraty użyteczności związanej z wystąpieniem zaostrzeń oraz powikłaniami przewlekłej terapii OCS.

#### 1.3.10.1. Przegląd systematyczny

Zgodnie z wymaganiami dotyczącymi analiz farmakoekonomicznych, określonymi w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), przeprowadzono systematyczny przegląd badań pierwotnych i wtórnych opisujących użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby w bazie informacji medycznych Embase, Pubmed oraz CEA Registry.

Poszukując wartości użyteczności odpowiadających stanom przyjętym w modelu ekonomicznym w pierwszej kolejności wykonano systematyczny przegląd mający na celu zidentyfikowanie przeglą-

dów systematycznych zawierających użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu. Przeszukania baz informacji medycznych Embase i Pubmed dokonano w dniu 4 kwietnia 2016 roku.

Kryteria włączenia badań na etapie selekcji abstraktów i pełnych tekstów:

- Populacja: poszukiwano wartości użyteczności stanów zdrowia odpowiedniej dla populacji dorosłych chorych z astmą ciężką (niekontrolowaną / oporną);
- Metodyka: przeglądy systematyczne, do których włączano badania, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem odpowiednich bezpośrednich i pośrednich metod pomiaru: metoda handlowania czasem (TTO – *time trade-off*), metoda loterii (SG – *standard gamble*), klasyfikacja stanu zdrowia EQ-5D Index, SF-6D, HUI lub kwestionariuszu specyficznych dla astmy. Do przeglądu kwalifikowano przeglądy systematyczne publikowane w postaci pełnych tekstów w języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim.

Zastosowana strategia wyszukiwania w bazie medycznej Embase i Pubmed zawierała słowa kluczowe określające jednostki chorobowe, systemy klasyfikacji stanów zdrowia oraz poszukiwany rodzaj publikacji. Szczegółowa strategia wyszukiwania oraz jej wyniki zostały zaprezentowane w poniższej tabeli.

Tabela 19. Strategia wyszukiwania badań wtórnych dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z ciężką astmą (Embase).

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki wyszukiwania
1	utilit*:ab,ti OR 'health status':ab,ti OR 'eq5d':ab,ti OR 'eq 5d':ab,ti OR euroqol:ab,ti OR 'euro-qol':ab,ti OR 'sf6d':ab,ti OR 'sf-6d':ab,ti OR 'short-form six-dimension':ab,ti OR hui:ab,ti OR 'saint george respiratory questionnaire':ab,ti OR 'sgrq':ab,ti OR 'standard gamble':ab,ti OR 'sg':ab,ti OR 'time trade off':ab,ti OR 'tto':ab,ti	262 968
2	(asthma OR ashmatic) NEAR/6 (severe OR severity)	20 385
3	systematic*:ab,ti OR review:ab,ti	1 612 113
4	#1 AND #2 AND #3 AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim) AND [embase]/lim	32
Data przeszukania bazy danych: 4 kwiecień 2016 rok		

Tabela 20. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z ciężką astmą (Pubmed).

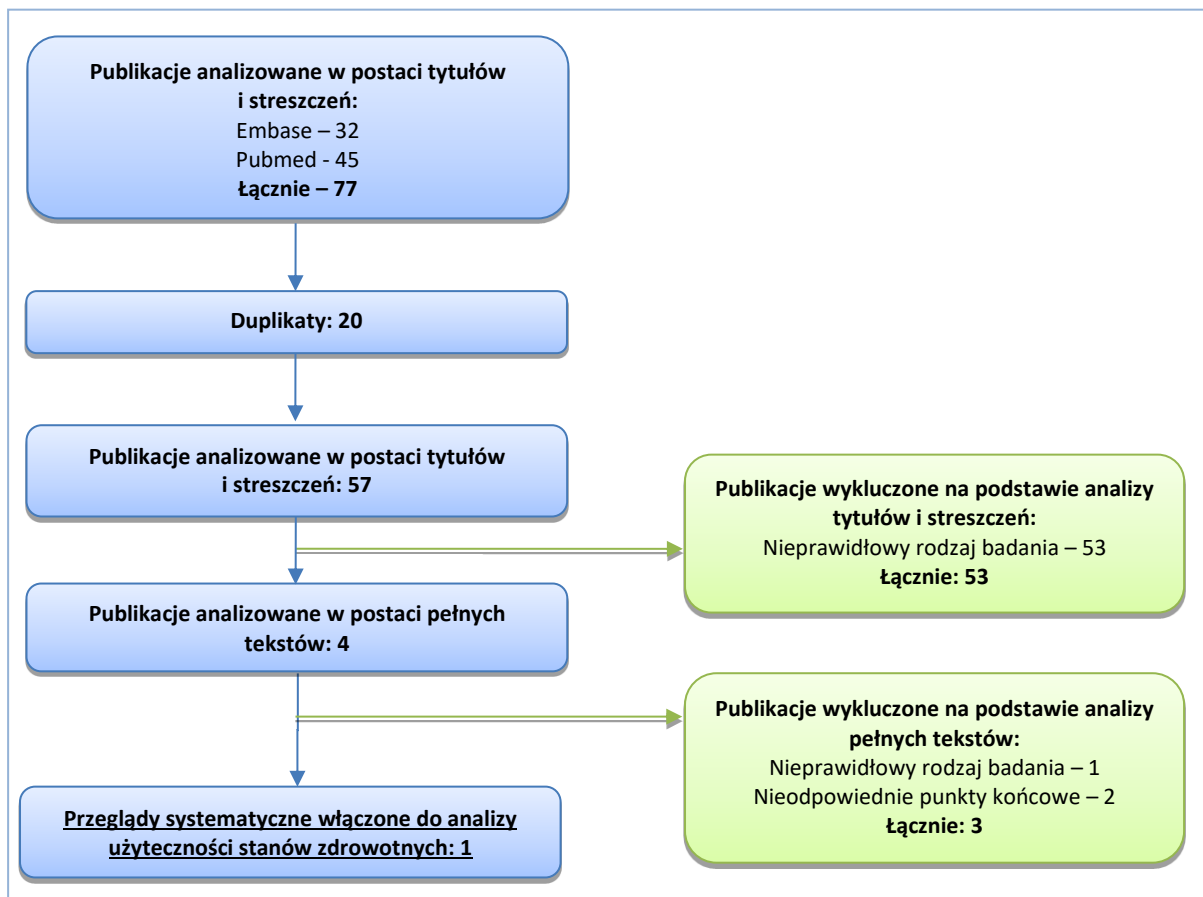
Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki wyszukiwania
1	"health status"[TIAB] OR "'eq5d"[TIAB] OR "eq-5d"[tiab] OR euroqol[tiab] OR "euro-qol"[tiab] OR "sf6d"[tiab] OR "sf-6d"[tiab] OR "shortform six-dimension"[tiab] OR "saint George respiratory questionnaire"[tiab] OR "sgrq"[tiab] OR hui[tiab] OR utilit*[tiab])) OR "standard gamble"[tiab] OR "SG"[tiab] OR "time trade off"[tiab] OR "tto"[tiab]	198 836

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki wyszukiwania
2	(severe[tiab]) OR severity[tiab]) AND (asthma[tiab]) OR asthmatic[tiab])	19 910
3	systematic*[tiab] OR review[tiab]	1 303 154
4	#1 AND #2 AND #3	45

Data przeszukania bazy danych: 4 kwiecień 2016 rok

W wyniku zastosowania wyżej opisanych strategii wyszukiwania uzyskano łącznie **77 wyników**. Po wstępnym przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono **4 publikacje**, z czego zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia spełniła **1 publikacja**. Na zamieszczonym poniżej diagramie, zaprezentowano proces wyszukiwania przeglądów systematycznych badań użyteczności, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów.

Wykres 3. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji.



Do analizy użyteczności stanów zdrowotnych włączano **1 przegląd systematyczny** spełniający przyjęte kryteria włączenie *Einarson 2015*. Ze względu na fakt, że przegląd systematyczny *Einarson 2015* obejmuje okres do listopada 2014 roku uzupełniająco wykonano przegląd systematyczny baz danych

Embase, Pubmed oraz CEA Registry obejmujący okres od 1 stycznia 2014 roku do dnia 4 kwietnia 2016 roku.

Do przeglądu włączano badania pierwotne dotyczące użyteczności stanów zdrowia odpowiednich dla populacji dorosłych chorych z astmą, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem następujących pośrednich i bezpośrednich metod pomiaru (np. EQ-5D Index, SF-6D, HUI, TTO, SG, ASUI, AQL-5D i AQLQ). Do oceny włączono publikacje w języku polskim, niemieckim, francuskim i angielskim, opublikowane nie wcześniej niż w 2014 roku.

Zastosowana strategia wyszukiwania w bazie medycznej Embase i Pubmed zawierała słowa kluczowe określające jednostki chorobowe oraz systemy klasyfikacji stanów zdrowia. Szczegółowa strategia wyszukiwania oraz jej wyniki zostały zaprezentowane w poniższych tabelach.

*Tabela 21. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z ciężką astmą z lat 2014-2016 (Embase).*

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki wyszukiwania
1	utilit*:ab,ti OR 'health status':ab,ti OR 'eq5d':ab,ti OR 'eq 5d':ab,ti OR euroqol:ab,ti OR 'euro-qol':ab,ti OR 'sf6d':ab,ti OR 'sf-6d':ab,ti OR 'short-form six-dimension':ab,ti OR hui:ab,ti OR 'standard gamble':ab,ti OR 'sg':ab,ti OR 'time trade off':ab,ti OR 'tto':ab,ti OR 'asthma symptom utility index':ab,ti OR 'asui':ab,ti OR 'asthma quality of life utility index':ab,ti OR 'aql-5d':ab,ti	261 274
2	(asthma OR ashmatic) NEAR/6 (severe OR severity)	20 385
3	#1 AND #2 AND [embase]/lim AND [1-1-2014]/sd NOT [4-4-2016]/sd	115
Data przeszukania bazy danych: 4 kwiecień 2016 rok		

*Tabela 22. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z ciężką astmą z lat 2014-2016 (Pubmed).*

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki wyszukiwania
1	"health status"[TIAB] OR "eq5d"[TIAB] OR "eq 5d"[tiab] OR euroqol[tiab] OR "euroqol"[tiab] OR "sf6d"[tiab] OR "short form six dimension"[tiab] OR hui[tiab] OR utilit*[tiab] OR "standard gamble"[tiab] OR "SG"[tiab] OR "time trade off"[tiab] OR "tto"[tiab] OR "asthma symptom utility index"[tiab] OR "asui"[tiab] OR "asthma quality of life utility index"[tiab] OR "aql5d"[tiab]	198 177
2	(severe[tiab]) OR severity[tiab]) AND (asthma[tiab]) OR asthmatic[tiab])	19 910
3	#1 AND #2 Filters: Publication date from 2014/01/01 to 2016/04/04	64
Data przeszukania bazy danych: 4 kwiecień 2016 rok		

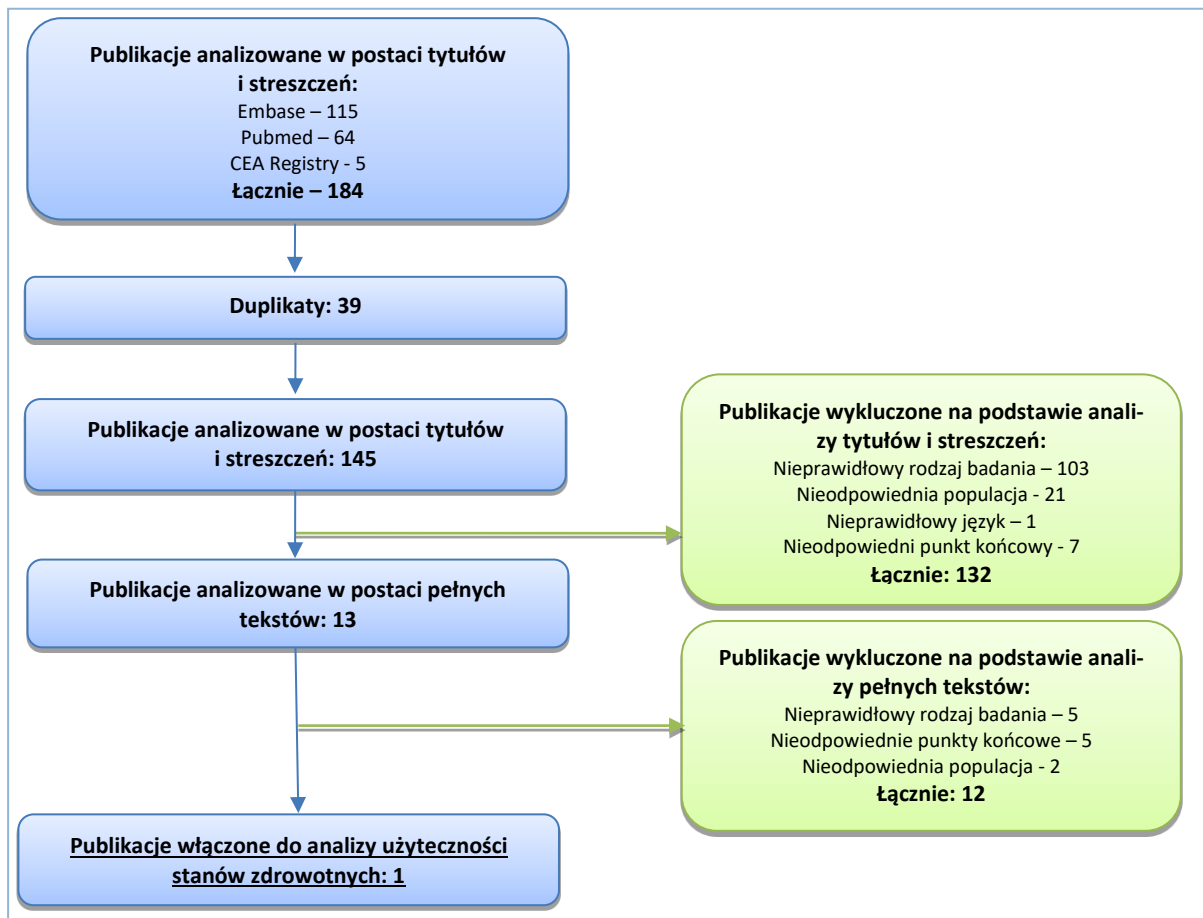
Tabela 23. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z ciężką astmą z lat 2014-2016 (CEA Registry).

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki wyszukiwania
1	severe asthma	1 publikacja
2	asthma exacerbation	4 publikacje
Data przeszukania bazy danych: 4 kwiecień 2016 rok		

W wyniku zastosowania wyżej opisanych strategii wyszukiwania uzyskano łącznie **184 wyników**. Po wstępnym przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono 12 publikacji, z czego zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia nie spełniła żadna publikacja.

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

Wykres 4. Diagram opisujący proces wyszukiwania pierwotnych badań użyteczności.





Podsumowując do przeglądu badań użyteczności włączono wyłącznie przegląd systematyczny *Einarson 2015*, natomiast w wyniku uzupełniającego systematycznego przeglądu pierwotnych badań użyteczności zidentyfikowano 1 pracę spełniającą kryteria włączenia – *Ock 2016*.

W ramach przeglądu systematycznego *Einarson 2015* poszukiwano wartości użyteczności stanów zdrowia odpowiedniej dla populacji dorosłych chorych z ciężką astmą, w przypadku braku danych na temat populacji chorych z astmą ciężką włączano również publikacje, w których populację stanowili chorzy z co najmniej umiarkowaną do ciężkiej chorobą. W celach porównawczych również włączano prace dotyczące chorych z łagodną postacią astmy. Do przeglądu systematycznego *Einarson 2015* kwalifikowano pierwotne badania użyteczności zdrowia związanych z astmą, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem odpowiednich bezpośrednich i pośrednich metod pomiaru np. TTO, SG, klasyfikacja stanu zdrowia EQ-5D lub HUI3 oraz wartości użyteczności uzyskane przy pomocy mapowania kwestionariuszy specyficzne dla astmy oceniających jakość życia np. *St. George's Respiratory Questionnaire*.

Celem badania *Ock 2016* odnalezonego w wyniku uzupełniającego systematycznego przeglądu pierwotnych badań użyteczności było ustalenie wartości użyteczności dla 110 stanów chorobowych dla 35 chorób w łagodnym, umiarkowanym i ciężkim stopniu ciężkości. Badanie zostało wykonane w populacji ogólnej (n = 360) z Korei Południowej, natomiast pomiaru użyteczności dokonano za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L.

Tabela 24. Zestawienie użyteczności raportowanych w odnalezionych publikacjach.

Badanie	Populacja	Stany zdrowotne wyróżnione w publikacji		Wartości użyteczności (±SD)
Publikacje włączone do przeglądu <i>Einarson 2015</i>				
<i>Bime 2012</i>	Dorośli chorzy z astmą (n = 1 236) w tym z astmą ciężką (n = 137)	Astma ciężka	ASUI	0,71 (0,20)
<i>Dal Negro 2011</i>	Chorzy z astmą oporni na leczenie standardowe kwalifikujący się do terapii omalizumabem (n = 23)	Leczenie standardowe	EQ-5D	0,53
		Leczenie standardowe + omalizumab	EQ-5D	0,70
<i>Bousquet 2011</i>	Chorzy z alergiczną astmą ciężką	Leczenie standardowe	EQ-5D	0,719
		Leczenie standardowe + omalizumab z odpowiedzią na leczenie (po 32 tyg.)	EQ-5D	0,767
<i>Flood 2006</i>	Chorzy z astmą (n = 100) w tym chorzy z astmą ciężką (n = 10)	Astma ciężka	ASUI	0,72

Badanie	Populacja	Stany zdrowotne wyróżnione w publikacji	Wartości użyteczności (±SD)
<i>Humbert 2005</i>	Chorzy z ciężką przewlekłą astmą alergiczną	Leczenie standardowe (wyjściowo)	Mapowanie z AQLQ 0,594 AQLQ 0,720
		Leczenie standardowe (po 28 tyg.)	Mapowanie z AQLQ 0,669 AQLQ 0,780
		Leczenie standardowe + omalizumab (po 28 tyg.)	Mapowanie z AQLQ 0,779 AQLQ 0,860
		Brak zaostrzeń	EQ-5D 0,89 (0,20)
			ASUI 0,75 (0,20)
			Zaostrzenie wymagające hospitalizacji
Zaostrzenie wymagające podania OCS	EQ-5D 0,57 (0,36) ASUI 0,48 (0,27)		
<i>McCallister 2013</i>	Chorzy z astmą niekontrolowaną (n = 1 325)	Kobiety z astmą niekontrolowaną	ASUI 0,73 (0,16)
		Mężczyźni z astmą niekontrolowaną	ASUI 0,77 (0,14)
<i>McTaggart-Cowan 2008</i>	Chorzy z astmą (n = 157) w tym z astmą ciężką i bardzo ciężką (n = 25) lub z niekontrolowaną (n = 22) w wieku 19-49 lat	Astma ciężka	EQ-5D 0,76 (0,27)
			HUI3 0,75 (0,27)
			SF-6D 0,75 (0,12)
			AQL-5D 0,74 (0,15)
		Astma niekontrolowana	EQ-5D 0,80 (0,21)
			HUI3 0,84 (0,16)
			SF-6D 0,77 (0,10)
			AQL-5D 0,78 (0,12)
<i>Moy 2004</i>	Chorzy z astmą (n = 100) w tym chorzy z astmą ciężką (n = 26) zdefiniowaną jako FEV1 < 60%	Astma ciężka	SG 0,86 (0,17)
			TTO 0,66 (0,22)
			HUI3 0,49 (0,34)
			ASUI 0,49 (0,23)
<i>Brusselle 2009</i>	Chorzy z ciężką astmą alergiczną (n = 65)	Leczenie standardowe	EQ-5D 0,611
		Leczenie standardowe + omalizumab (po 52 tyg.)	EQ-5D 0,763

Badanie	Populacja	Stany zdrowotne wyróżnione w publikacji	Wartości użyteczności (±SD)
Szende 2004	Chorzy z astmą (n = 228), której ciężkość określono na podstawie kryteriów kontroli choroby wg GINA – ciężką astmą (n = 20) stwierdzano przy braku kontroli choroby (PEF ≤ 60%, zmienność PEF > 30%, częste objawy ograniczające aktywność, częste obawy nocne, częste zaostrzenia)	Astma ciężka (astma niekontrolowana)	EQ-5D 0,52
			SF-6D 0,63
Publikacje włączone w wyniku uzupełniającego systematycznego przeglądu pierwotnych badań użyteczności			
Ock 2016	Populacja ogólna (n = 360)	Astma ciężka (niekontrolowana)	EQ-5D 0,717 (0,228)

Do przeglądu systematycznego *Einarson 2015* włączono łącznie 25 publikacji zawierających wartości użyteczności wyznaczonych dla populacji chorych na astmę. Do przeglądu własnego badań użyteczności włączono 11 prac z *Einarson 2015* spełniających uprzednio ściśle zdefiniowane kryteria włączenia. We wszystkich 11 badaniach populację docelową, dla której określano wartości użyteczności stanowili chorzy z astmą ciężką. Jako wskaźniki użyteczności zastosowano *EQ-5D index*, *SF-6D*, *HUI-3*, *TTO* oraz kwestionariusze specyficzne dla astmy *ASUI*, *AQL-5D* i *AQLQ*. W badaniu *Ock 2016* pomiaru użyteczności dokonano za pośrednictwem kwestionariusza EQ-5D w populacji ogólnej. W żadnym z badań nie oceniono zestawu użyteczności w pełni odpowiadającemu stanom w modelu ekonomicznym.

### 1.3.10.2. Użyteczności przyjęte w modelu

Ocenę użyteczności stanów zdrowia w modelu oparto ostatecznie na wynikach badania *MENSA*, w którym jakość życia chorych mierzona za pomocą kwestionariusza Szpitala Św. Jerzego oceny jakości życia osób z chorobami układu oddechowego (*SGRQ*). Generalnie zalecanym narzędziem oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D i był on wykorzystany w badaniu *DREAM*, jednakże wartości uzyskane w tym badaniu budzą wątpliwości, gdyż ok. 1/3 chorych włączonych do tego badania uzyskała wyjściowo wynik 1,0, co trudno wyjaśnić w kontekście wysokiego stopnia ciężkości astmy u tych chorych. Z drugiej strony choroba ma charakter napadowy i w okresie kontroli pacjenci mogli mieć użyteczność na poziomie populacji ogólnej. Biorąc jednocześnie pod uwagę, że głównym źródłem danych klinicznych w modelu jest badanie *MENSA*, uznano, że będzie ono także najlepszym źródłem dla oszacowania użyteczności rozważanych stanów zdrowia w modelu. [REDACTED]

[REDACTED] wykorzystano także wartości tego parametru oszacowane na podstawie badania *DREAM* (EQ-5D). Agencja NICE miała sugerować przyjęcie w analizie podstawowej właśnie wyników

z badania *DREAM (GID-TAG519A)*, ale jak pisano wcześniej, ponieważ badanie *MENSA* wydaje się najlepiej odzwierciedlać populację, która byłaby włączana do programu lekowego z udziałem mepolizumabu, wydaje się zasadne przyjąć oszacowanie użyteczności wykonane na podstawie właśnie wyników tego badania.

Tabela 25. Użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu.

Parametr	Wariant podstawowy	SE	0,738	0,796	0,806
SoC	0,738 (MENSA)	0,015	0,738	0,796	0,806
Mepo + SoC (przed oceną skuteczności)	0,796 (MENSA)	0,010	0,796	0,802	0,824
Mepo + SoC (kontynuacja)	0,806 (MENSA)	0,009	0,806	0,802	0,824
SoC	0,794 (DREAM)	0,005	0,794	0,802	0,824
Mepo + SoC (przed oceną skuteczności)	0,802 (DREAM)	0,005	0,802	0,802	0,824
Mepo + SoC (kontynuacja)	0,824 (DREAM)	0,006	0,824	0,802	0,824

Przyjęte za modelem centralnym GSK wartości użyteczności uzyskane zostały na drodze mapowania wyników kwestionariusza SGRQ na EQ-5D, za pomocą algorytmu oszacowanego w populacji chorych z POChP (*Starkie 2011*):

- $EQ-5D = 0,9617 - 0,0013 \times SGRQ \text{ (suma)} - 0,0001 \times SGRQ \text{ (suma)}^2 + 0,0231 \times (0 - \text{kobieta}/1 - \text{mężczyzna})$  [model regresji najmniejszych kwadratów (OLE)].

Oprócz podstawowych wartości użyteczności przyjętych w modelu, uwzględniono dodatkowo czasową utratę użyteczności związaną z wystąpieniem istotnych klinicznie zaostrzeń astmy, natomiast nie uwzględniano dodatkowo wpływu na jakość życia możliwych zdarzeń niepożądanych, obserwowanych w badaniach klinicznych, głównie ze względu na brak istotnych różnic między porównywanymi schematami leczenia.

Jedynym źródłem (przyjętym w modelu centralnym – nie odnaleziono innych źródeł na etapie adaptacji modelu do warunków polskich), które umożliwiało ocenę zakresu utraty użyteczności po wystą-

pieniu zaostrzeń astmy (wymagających podania OCS oraz wymagających hospitalizacji) było badanie *Lloyd 2007* (dla zaostrzenia wymagającego wizyty w SOR przyjęto wartość jak dla hospitalizacji). Jednocześnie, okres w którym naliczano utratę użyteczności określono na podstawie badania *MENSA*, z którego zaczerpnięto średni czas trwania poszczególnego typu zaostrzeń (dane niepublikowane).

Tabela 26. Utrata użyteczności związana z wystąpieniem klinicznie istotnych zaostrzeń astmy oraz czas jej naliczania w modelu.

Typ zaostrzenia	Wariant podstawowy	SE	[Redacted]		
Wymagające podania OCS – wysokość utraty	-0,10 ( <i>Lloyd 2007</i> )	0,02	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Wymagające wizyty w SOR – wysokość utraty	-0,20 (jak dla hospitalizacji)	0,04	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Wymagające hospitalizacji – wysokość utraty	-0,20 ( <i>Lloyd 2007</i> )	0,04	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Wymagające podania OCS – okres naliczania	12,68 dni ( <i>MENSA</i> )	0,549	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Wymagające wizyty w SOR – okres naliczania	10,41 dni ( <i>MENSA</i> )	1,230	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Wymagające hospitalizacji – okres naliczania	20,70 dni ( <i>MENSA</i> )	3,270	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Dodatkowo w analizie wrażliwości przyjęto za badaniem *Lloyd 2007* czas naliczania utraty użyteczności wynoszący 28 dni (przez cały cykl modelu).

We wstępnej rekomendacji NICE (*GID-TAG519A*) pojawiło się jeszcze kilka uwag do przyjętych wartości użyteczności: brak różnicowania względem wieku, zasadność naliczania utraty użyteczności wywołanej zaostrzeniami oraz czas jej naliczania, a także przyjęcie innej wartości dla chorych kontynuujących leczenie mepolizumabem. Różnicowanie wartości użyteczności względem wieku nie zostało przeprowadzone w badaniu, jednak trudno powiedzieć, czy takie podejście zmieniłoby wynik analizy. Być może u starszych chorych, efekt zdrowotny byłby niższy i analogicznie zmniejszyłby się zyskany efekt, ale wydaje się, że nie miałyby to istotnego wpływu na wynik. Tak, czy inaczej, tego rodzaju korekta nie była możliwa z powodu braku danych. Uwzględnienie dodatkowej utraty użyteczności z powodu zaostrzeń astmy wydaje się uzasadnione, gdyż obrazuje względnie krótkotrwałe pogorszenie jakości życia, które nie mogło być precyzyjnie uchwycone w ramach głównego pomiaru kwestionariuszem SGRQ, wykonywanym jedynie na początku i na końcu badania klinicznego. Jednocześnie,

ze względu na niską częstość zaostrzeń w ciągu roku, taka korekta również w niewielkim stopniu wpływa na wynik końcowy analizy. Natomiast jeśli chodzi o czas naliczania tej utraty użyteczności, to przyjęto ją w oparciu o badanie *MENSA*, tak jak sugeruje komitet oceniający NICE. Odnośnie lepszej użyteczności w grupie chorych kontynuujących mepolizumab, wbrew opinii komitetu oceniającego, wydaje się, że przyjęcie wyższej użyteczności jest całkowicie uzasadnione, gdyż powinna ona być skorelowana z częstością zaostrzeń, czyli lepszą kontrolą choroby.

Jeszcze jednym miejscem zastosowania użyteczności w modelu była ocena obniżenia jakości życia chorych z ciężką astmą w przypadku wystąpienia powikłań przewlekłej terapii OCS. Zgodnie z wcześniejszym opisem (patrz: Rozdział 1.3.9.6), w modelu uwzględniono następujące powikłania: zawał serca, chorobę wrzodową, osteoporozę (złamania) i cukrzycę (niepowikłaną). Zgodnie z modelem centralnym GSK zachowano przyjęte wartości utraty użyteczności dla tych powikłań, przyjęte z badania *Sullivan 2011*, przeprowadzonego na bazie populacji brytyjskiej (prawie 80 000 badanych).

Tabela 27. Utrata użyteczności (na cykl modelu) związana z wystąpieniem powikłań przewlekłej terapii OCS (*Sullivan 2011*).

Typ zaostrzenia	Wariant podstawowy	N (SE)	Zakres zmienności		PSA
			Minimum	Maksimum	
Zaćma	-0,0271	1 664 (0,006)			
Zawał serca	-0,0557	496 (0,011)			
Choroba wrzodowa	-0,0552	470 (0,014)			
Osteoporoza (złamania)	-0,0418	1 412 (0,006)			
Cukrzyca (niepowikłana)	-0,0621	5 914 (0,004)			

Utrata użyteczności w przypadku zaostrzenia, zawału serca oraz choroby wrzodowej naliczana była w sposób jednorazowy, natomiast w przypadku osteoporozy i cukrzycy w sposób skumulowany.

### 1.3.11. Analiza kosztów

W analizie ekonomicznej uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne związane z leczeniem chorych na ciężką astmę eozynofilową.

Wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków;
- koszty ryczałtu diagnostycznego;
- koszty kwalifikacji i weryfikacji leczenia ciężkiej astmy w ramach programu lekowego;
- koszty leczenia zaostrzeń astmy;
- koszty leczenia działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leków biologicznych;
- koszty leczenia działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem doustnych glikokortykosteroidów (OCS).

Wyceny jednostkowe zużywanych zasobów – leków i świadczeń, oparto na obowiązujących zasadach rozliczania i finansowania świadczeń Narodowego Funduszu Zdrowia publikowanych na stronach internetowych Funduszu w postaci Zarządzeń Prezesa NFZ, obwieszczenia Ministra Zdrowia oraz Komunikatu Centrali NFZ o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków.

W analizie korzystano z następujących aktów prawnych i komunikatów:

- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2016 r. (*MZ 25/02/2016*);
- Zarządzenie Nr 110/2015/BP Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2015 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne (*NFZ 110/2015*);
- Zarządzenie Nr 109/2015/BP Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 grudnia 2015 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (*NFZ 109/2015*);
- Zarządzenie Nr 10/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 lutego 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) (*NFZ 10/2016*);
- Komunikat DGL z dnia 23 marca 2016 roku dotyczący wartości wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii w okresie od stycznia do grudnia 2015 roku (*NFZ 23/03/2016*).

Na potrzeby analizy kosztów przyjęto następujące założenia:

- zgodnie z treścią ustawy refundacyjnej, obowiązująca w przyjętym horyzoncie analizy wysokość marży hurtowej wynosi 5% urzędowej ceny zbytu (*Ustawa 2011*);
- wycena punktu rozliczeniowego została oparta na informatorze o zawartych umowach przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ w roku 2016, publikowane na stronach internetowych Funduszu. Obowiązująca w 2016 roku (*NFZ IoU 2016*), cena punktu w przypadku świadczeń szpitalnych, w tym realizowanych w ramach programu lekowego, wynosi 52 zł;
- cena leku Nucala® została dostarczona przez wnioskodawcę, propozycja wnioskodawcy przewiduje również zastosowanie RSS;
- dawkowanie mepolizumabu jest zgodne z dawkowaniem wskazanym w *ChPL Nucala®* oraz w proponowanym programie lekowym (*APD Nucala® 2016*);
- koszty monitorowania leczenia w proponowanym programie leczenia mepolizumabem przyjęto na poziomie ryczaftu za diagnostykę w aktualnie realizowanym programie lekowym „leczenia ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem”;
- koszt procedury związanej z kwalifikacją i weryfikacją leczenia chorych w przypadku realizacji wnioskowanego programu leczenia chorych na ciężką astmę eozynofilową mepolizumabem będzie na tym samym poziomie co w aktualnie realizowanym programie leczenia chorych na ciężką astmę omalizumabem;
- udziały poszczególnych substancji stosowanych w czasie leczenia standardowego w populacji chorych z astmą ciężką zaczerpnięto z polskiego badania *Panek 2016*;
- w ramach leczenia standardowego 100% pacjentów będzie otrzymywało terapię wziewnymi glikokortykosteroidami (ICS) w dużych dawkach;
- w analizie podstawowej założono na podstawie badania *SIRIUS*, że u pacjentów leczonych mepolizumabem redukcja dawki OCS wyniesie 83,04% (wśród chorych z przynajmniej 50% redukcją dawki OCS);
- koszty jednostkowe leków obliczono na podstawie rzeczywistej kwoty refundacji oraz liczby zrefundowanych opakowań poszczególnych leków w 2015 roku (*NFZ 23/03/2016*);
- standardowe leki przeciwastmatyczne będą przepisywane pacjentowi podczas rutynowej wizyty mającej na celu między innymi monitorowanie postępów terapii odbywanej raz na trzy miesiące i rozliczanej w ramach ambulatoryjnego świadczenia specjalistycznego w zakresie gruźlicy i chorób płuc;
- rozkład poszczególnych typów zaostrzeń astmy zaczerpnięto z badania *MENSA (GSK 2016)*;
- hospitalizacja związana z zaostrzeniem astmy będzie rozliczana poprzez grupę „D10 – Dychawica oskrzelowa”;
- koszt leczenia zaostrzenia astmy na SOR został zaczerpnięty z pracy *Plisko 2003*;



- chory w przypadku wystąpienia zaostrzenia astmy wymagającego zwiększenia dawki OCS otrzyma maksymalną rekomendowaną dawkę prednizonu równą 50 mg dziennie przez 7 kolejnych dni, która zostanie mu przepisana w czasie 1 dodatkowej wizyty ambulatoryjnej;
- koszty działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leków biologicznych nie są różniące.

Zgodnie z wymogami określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku, analizę ekonomiczną przeprowadzono w następujących wariantach:

- z uwzględnieniem proponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka;
- bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka.

W analizie kosztów uwzględniono także omalizumab, stanowiący komparator dla mepolizumabu w analizie minimalizacji kosztów.

### 1.3.11.1. Koszty interwencji

#### 1.3.11.1.1. Terapia mepolizumabem (Nucala®)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

Lek powinien być podawany w ramach hospitalizacji w oddziale alergologicznym lub pulmonologicznym tylko przez lekarza specjalistę z zakresu alergologii lub pulmonologii, doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu ciężkiej astmy oraz leczeniu anafilaksji. Pacjenci powinni być obserwowani przez co najmniej 2 godziny po pierwszym podaniu. W przypadku, kiedy pierwsze podanie leku było dobrze tolerowane po każdym następnym podaniu należy obserwować pacjenta przez 30 minut. W analizie założono, że każde podanie mepolizumabu wiąże się z hospitalizacją, której koszt dla płatnika w ramach realizacji programów lekowych będzie odpowiadał aktualnej wycenie świadczenia „5.08.07.0000003 hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” z katalogu świadczeń i zakresów leczenia szpitalnego w ramach programów zdrowotnych (lekowych) (NFZ 10/2016).

Tabela 30. Koszt podania mepolizumabu (NFZ 10/2016).

Świadczenie	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Jednostkowy koszt podania	Roczny koszt podania
5.08.07.0000003 hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	9	52 zł	468,00 zł	6 104,89 zł

Biorąc pod uwagę cenę punktu rozliczeniowego w zakresie świadczeń szpitalnych wynoszącą 52 zł w 2016 roku, wycenę hospitalizacji w trybie jednodniowym związaną z wykonaniem programu (9 punktów) oraz ilość wizyt w ciągu roku (13 wizyt) roczny koszt podania mepolizumabu wyniesie 6 104,89 zł.

Koszty monitorowania w programie przyjęto na poziomie ryczału za diagnostykę w aktualnie realizowanym programie lekowym „leczenia ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem”. Wycena punktowa rocznego ryczału za diagnostykę w ww. programie wynosi 18,21 zł, tj. 946,92 zł (przy założeniu ceny punktu w wysokości 52 zł).

Tabela 31. Koszty monitorowania w programie leczenia mepolizumabem (NFZ 10/2016).

Świadczenie	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Roczny koszt
5.08.08.0000051 Diagnostyka w programie leczenia ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem	18,21	52 zł	946,92 zł

Na potrzeby analizy wrażliwości oszacowano zakres zmienności średniego kosztu ryczałtu diagnostycznego.

Tabela 32. Koszt ryczałtu diagnostycznego – zakres zmienności.

Perspektywa	Wariant podstawowy	SE	Zakres zmienności		PSA
			Minimum	Maksimum	
PPP/PPP+P	946,92 zł	189,38 zł*	612,80 zł (2,5 percentyl rozkładu gamma)	1 352,58 zł 97,5 percentyl rozkładu gamma)	Rozkład gamma; alfa: 25,0; beta: 37,877;

\* założenie zakresu zmienności z modelu centralnego GSK  $\pm 20\%$ .

Uwzględniono także koszt procedury związanej z kwalifikacją i weryfikacją leczenia chorych do wnioskowanego programu lekowego. W aktualnie realizowanym programie leczenia ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej za pomocą omalizumabu świadczenie obejmujące kwalifikację i weryfikację leczenia pacjentów włączonych do programu jest wycenione na 6,25 pkt. Założono, że w przypadku realizacji wnioskowanego programu leczenia chorych na ciężką astmę eozynofilową mepolizumabem, koszt procedury związanej z kwalifikacją i weryfikacją leczenia chorych będzie na tym samym poziomie co w aktualnie realizowanym programie leczenia chorych na ciężką astmę tj. 6,25 pkt. Ze względu na fakt, że większość badań wykonywanych przy kwalifikacji pacjenta do obydwu programów jest taka sama założenie to wydaje się słuszne. Koszt tej procedury wynosi zatem 325,00 zł.

Tabela 33. Koszty kwalifikacji i weryfikacji w programie leczenia mepolizumabem (NFZ 10/2016).

Świadczenie	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Roczny koszt
5.08.07.0000010 kwalifikacja i weryfikacja leczenia ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej	6,25	52 zł	325,00 zł

W poniższej tabeli przedstawiono roczne koszty leczenia mepolizumabem chorego na ciężką astmę eozynofilową w ramach wnioskowanego programu lekowego (bez uwzględnienia równoległej terapii SoC).

Tabela 34. Roczne koszty terapii mepolizumabem w ramach wnioskowanego programu lekowego (PPP/PPP+P).

Kategoria kosztów	Roczne koszty [zł/pacjent/rok]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt podania	6 104,89 zł
Koszt ryczałtu diagnostycznego	946,92 zł
Koszt weryfikacji kwalifikacji i weryfikacji leczenia w ramach programu lekowego	325,00 zł
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Zgodnie z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego mepolizumab wskazany jest w leczeniu u dorosłych pacjentów z ciężką oporną na leczenie astmą eozynofilową, w związku z czym należy uwzględnić również koszty leczenia standardowego, którego koszty przedstawiono w następnym rozdziale.

#### 1.3.11.1.2. Koszt farmakoterapii standardowej (SoC)

Zgodnie z zaleceniami opisującymi terapie astmy w podziale na stopnie leczenia, leczenie standardowe chorych z astmą ciężką obejmuje głównie leczenie stopnia 4., 5. i 6 na które składa się podawanie wziewnych kortykosteroidów w wysokiej dawce i długo działających  $\beta_2$  agonistów (LABA) oraz dodatkowo, kiedy to konieczne, antagonistów receptorów leukotrienowych, teofiliny czy doustnych steroidów (APD Nucala® 2016). Również zgodnie z definicją *Global Initiative for Asthma* i *American Thoracic Society/European Respiratory Society* astma ciężka rozpoznawana jest u chorych, u których nie udaje się osiągnąć kontroli objawów choroby lub jej zaostrzeń pomimo stosowania wysokich dawek glikokortykosteroidów w połączeniu z drugim lekiem np. LABA i/lub innymi lekami (GINA 2015, GINA 2016, Chung 2014), a więc standardowym leczeniem  $\geq 4$ . stopnia (wyróżnianym przez niektóre z wytycznych) (APD Nucala® 2016).

Informacje o aktualnie stosowanym leczeniu standardowym w populacji chorych na ciężką astmę w Polsce zidentyfikowano w prezentacji *Jahnz-Różyk 2014* oraz w badaniu *Panek 2016*. Dane z *Jahnz-Różyk 2014* dotyczą pacjentów leczonych w programie lekowym omalizumabem, jednak informacje dotyczące stosowanych leków wydają się niekompletne (nie podano udziału pacjentów otrzymują-

cych systemowe glikokortykosteroidy lub wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu). Z tego względu udziały poszczególnych substancji stosowanych w czasie leczenia standardowego w populacji chorych z astmą ciężką zaczerpnięto z polskiego badania *Panek 2016*.

Celem pracy *Panek 2016* była ocena stopnia ciężkości astmy, rodzaju stosowanego leczenia przeciwastmatycznego oraz częstości występowania chorób współistniejących i ich wpływu na przebieg kliniczny astmy w populacji chorych będących pod opieką Oddziału Klinicznego Pulmonologii i Alergologii, Oddziału Kliniczny Pulmonologii Ogólnej i Onkologicznej oraz Poradni Alergologii i Chorób Płuc w uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym Nr 1 im. Norberta Barlickiego w Łodzi w latach 2010-2013. Badanie *Panek 2016* przedstawia aktualne polskie dane dotyczące rzeczywistej praktyki klinicznej stosowanej w leczeniu chorych z astmą ciężką. Do badania zostali zakwalifikowani chorzy, u których przeprowadzono spirometrię i badanie ACT™, oraz zostali zdiagnozowani zgodnie z kryteriami ERS/ATS i wyrazili zgodę na udział w badaniu. Do badania włączono ogółem 451 uczestników, z czego 52,11% stanowili chorzy na astmę (n = 235), a 47,89% osoby włączone jako grupa kontrolna (n = 216). W podgrupie 235 chorych z astmą postać ciężka tej choroby została zdiagnozowana u 84 chorych (35,74%).

W badaniu *Panek 2016* wziewne glikokortykosteroidy (ICS, z ang. *inhaled corticosteroids*) w dawce powyżej 1 000 µg otrzymywało 85,7% chorych na astmę ciężką, autorzy publikacji podkreślają że chorzy z ciężką astmą w Polsce nie otrzymują odpowiedniej terapii zgodnej z wytycznymi ATS. Zgodnie z kryteriami włączenia do proponowanego programu leczenia mepolizumabem oraz aktualnie realizowanego programu leczenia omalizumabem wszyscy chorzy powinni stosować wysokie dawki ICS (>1000 µg dipropionianu beklametazonu na dobę lub innego ICS w dawce równoważnej) (MZ 25/02/2016, APD Nucala® 2016). W związku z tym założono, że 100% pacjentów w ramach leczenia standardowego będzie otrzymywało terapię ICS w dużych dawkach. Udziały pozostałych substancji czynnych wchodzących w skład leczenia standardowego chorych na astmę ciężką przyjęto na podstawie badania *Panek 2016*.

*Tabela 35. Udziały poszczególnych terapii stosowanych w ramach leczenia standardowego w populacji chorych na astmę ciężką (Panek 2016).*

Grupa leków	Udział chorych otrzymujących lek wśród chorych z astmą ciężką (n = 84)
Doustne glikokortykosteroidy (OCS)*	64,29%
Wziewne kortykosteroidy (ICS) w dawce > 1 000 µg/dzień	100,00% ^
Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu (LABA)	94,05%
Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu (SABA)	89,29%

Grupa leków	Udział chorych otrzymujących lek wśród chorych z astmą ciężką (n = 84)
Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu (SAMA)	27,38%
Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu (LAMA)	11,90%
Antagoniści receptorów leukotrienowych (LTRA)	55,95%
Metyloksantyny (teofilina)	28,57%

\* w publikacji *Panek 2016* glikokortykosteroidy podawane doustnie określane są również jako podawane systemowo;

^ założono na podstawie kryteriów włączenia do proponowanego programu leczenia mepolizumabem (*APD Nucala® 2016*).

W poniższej tabeli przedstawiono dawkowanie leków stosowanych w czasie leczenia standardowego chorych na astmę ciężką przyjęte w analizie.

*Tabela 36. Dawkowanie leków stosowanych w ramach leczenia standardowego w populacji chorych na astmę ciężką.*

Lek	Dawkowanie	Przyjęta w analizie dawka dzienna
OCS	Prednizon* Średnia dawka OCS przyjmowana przez chorych leczonych w ramach programu lekowego leczenia astmy ciężkiej omalizumabem w Polsce ( <i>Jahnz-Różyk 2014</i> )	12,6 mg
ICS w dawce > 1 000 µg/dzień	Beklametazon** W kryteriach włączenia do proponowanego programu leczenia mepolizumabem ( <i>APD Nucala® 2016</i> ) wymieniono konieczność stosowania dawki > 1000 µg na dobę. W analizie przyjęto średnią dawkę ICS przyjmowaną przez chorych leczonych w ramach programu lekowego leczenia astmy ciężkiej omalizumabem w Polsce ( <i>Jahnz-Różyk 2014</i> )	3 070,0 mg
LABA	Formoterol 1-2 dawki 2 × dz. (maks. 54 µg/dzień) ( <i>Niżankowska-Mogilnicka 2015</i> )	54,0 µg/dzień
	Salmeterol 1-2 dawki 2 × dz. (maks. 200 µg/dzień) ( <i>Niżankowska-Mogilnicka 2015</i> ). W analizie przyjęto dawkowanie i koszt LABA odpowiedni dla substancji czynnej formoterol ponieważ w 2015 roku w Polsce łączna ilość sprzedanych DDD substancji czynnej formoterol znacznie przewyższyła ilość sprzedanych DDD substancji czynnej salmeterol (82 995 281 DDD formoterolu vs 22 997 409 DDD salmeterolu)	Nie uwzględniono
SABA	Fenoterol Przewlekłe stosuje się 1-2 dawki 4 × dz., 1 dawka wynosi 100 µg ( <i>Niżankowska-Mogilnicka 2015</i> ). W analizie przyjęto dawkowanie i koszt SABA odpowiedni dla substancji czynnej salbutamol, ponieważ w 2015 roku w Polsce łączna ilość sprzedanych DDD substancji czynnej salbutamol (wyłączając roztwory do nebulizacji stosowane wyłącznie w zaostrzeniach) znacznie przewyższyła ilość sprzedanych DDD substancji czynnej fenoterol (26 796 075 DDD salbutamolu, vs 11 285 453 DDD fenoterolu)	Nie uwzględniono
	Salbutamol Przewlekłe stosuje się 1-2 dawki 3-4 × dz., 1 dawka wynosi 200 µg ( <i>Niżankowska-Mogilnicka 2015</i> )	800,0 µg/dzień

Lek		Dawkowanie	Przyjęta w analizie dawka dzienna
SAMA	Ipratropii bromidum	Zgodnie z <i>ChPL Atrovent N</i> chory powinien przyjmować 2 odmierzone dawki × 4 dz., dawka wynosi 20 µg	8,0 dawek/dzień (160 µg/dzień)
LAMA	Tiotropium	Produkt leczniczy Spiriva zgodnie z <i>ChPL Spiriva</i> wskazany jest w leczeniu POChP, natomiast produkt leczniczy Spiriva Respimat zgodnie z <i>ChPL Spiriva Respimat</i> wskazany jest w leczeniu POChP oraz astmy, jednakże w Polsce refundowany jest wyłącznie w leczeniu podtrzymujących POChP. W związku z powyższym w analizie kosztów nie uwzględniono kosztów leczenia LAMA.	Nie uwzględniono
LTRa	Montelukast	10 mg 1 × dz. ( <i>Niżankowska-Mogilnicka 2015</i> )	10,0 mg/dzień
Metyloksantyny	Teofilina	150-350 mg 1-2 × dz. ( <i>Niżankowska-Mogilnicka 2015</i> )	700,0 mg/dzień

\* w analizie koszty terapii OCS oszacowano zakładając, że chorzy otrzymują substancje czynną prednizon;

\*\* w kryteriach włączenia do proponowanego programu leczenia mepolizumabem (*APD Nucala® 2016*) wskazano konieczność przyjmowania dipropionianu beklametazonu w dawce > 1000 µg na dobę lub innego wziewnego GSK w dawce równoważnej. W analizę założono, że chorzy otrzymują substancję czynną dipropionian beklametazonu.

Na podstawie dostępnych danych naukowych w analizie założono, że u chorych przyjmujących leczenie biologiczne stosowana dawka doustnych glikokortykosteroidów będzie niższa niż u chorych nieotrzymujących terapii lekami biologicznymi. Odnaleziono w wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy efektywności klinicznej badanie *SIRIUS* miało na celu ocenę efektu zmniejszenia użycia OCS podczas terapii mepolizumabem. Procentowe zmniejszenie dziennej dawki OCS było głównym punktem końcowym tego badania. Zmniejszenie rozpatrywano w kontekście procentowej zmiany dawkowania OCS w 20-24 tygodniu badania w porównaniu do dawki ustalonej w trakcie fazy optymalizacji OCS. Mediana procentowego zmniejszenia dawki OCS wyniosła 50% (95% CI: 20,05; 75,0%) w grupie interwencji oraz 0,0% (95% CI: -20,0; 33,3%), co było znamiennej statystycznie różnicą ( $p = 0,007$ ). W badaniu *SIRIUS* przedstawiono również odsetek chorych, którzy uzyskali zmniejszenie dawki OCS w określonym przedziale procentowym: od 0% do <50%, 50% do <75%, 75% do < 90%, 90% do 100%.

Założono, że procentowe zmniejszenie dawki OCS będzie liczone w populacji chorych, którzy będą kontynuowali terapię mepolizumabem w ramach programu, czyli pacjentów ze zmniejszeniem dawki OCS o co najmniej 5 mg. Ponieważ średnia dawka OCS w badaniu *SIRIUS*, w grupie mepolizumabu po stabilizacji dawki wynosiła 10 mg, zmniejszenie dawki o przynajmniej 50% odpowiada zmniejszeniu dawki o wymagane 5 mg. Wykorzystując dane z badania *SIRIUS*, obliczono średnie procentowe zmniejszenie dawki OCS podczas terapii mepolizumabem u pacjentów z przynajmniej 50% redukcją dawki tych leków (średnia ważona) – wyniki obliczeń podsumowano w tabeli poniżej.



Tabela 37. Oszacowanie % zmniejszenia dawki OCS podczas terapii mepolizumabem w badaniu SI-RIUS.

Zmniejszenie dawki OCS w 20-24 tyg.	Średnie zmniejszenie dawki OCS (środek przedziału)	Odsetek chorych z określonym zmniejszeniem dawki OCS	Średnie zmniejszenie dawki OCS wśród chorych z przynajmniej 50% zmniejszeniem dawki tych leków
90-100%	95,00%	23,19%	83,04%
75-<90%	82,50%	17,39%	
50-<75%	62,50%	13,04%	

Według przeprowadzonych obliczeń, zmniejszenie dawki OCS wśród chorych z przynajmniej 50% zmniejszeniem dawki takich leków w 20-24. tygodniu badania (co odpowiada zmniejszeniu dawki o przynajmniej 5 mg) wyniesie średnio 83,04%.

Redukcję dawki OCS podczas terapii omalizumabem ustalono na 7,72 mg, ponieważ tyle wynosiło średnie zmniejszanie dawki OCS w podgrupie 85 chorych otrzymujących omalizumab w ramach programu leczenia ciężkiej astmy alergicznej w Polsce (*Jahnz-Różyk 2015a*).

Przyjęte oszacowanie jest uproszczone, ponieważ nie uwzględnia chorych, u których terapia zostanie zakończona po 16 czy 24 tygodniach z powodu niespełniania tego kryterium kontynuacji. Jednakże ze względu na to, że terapie lekami biologicznymi są długoletnie założenie to nie wpływa istotnie na zużycie OCS.

Przyjęte wartości zmniejszenia dawki OCS podczas terapii poszczególnymi lekami biologicznymi zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Przyjęte zmniejszenie dawki OCS podczas terapii mepolizumabem oraz omalizumabem.

Lek biologiczny	Zmniejszenie dawki OCS
Mepolizumab	83,04%
Omalizumab	7,72 mg

Koszty jednostkowe leków obliczono na podstawie rzeczywistej kwoty refundacji oraz liczby zrefundowanych opakowań poszczególnych leków w 2015 roku (*NFZ 23/03/2016*). Znając liczbę zrefundowanych opakowań leków oraz zawartości pojedynczego opakowania, ustalono łączną ilość zrefundowanej substancji. W kolejnym kroku obliczono koszt jednostkowy substancji z perspektywy płatnika publicznego w przypadku każdego opakowania będący ilorazem wartości refundacji danego leku oraz całkowitej ilości substancji czynnej. Z otrzymanych kosztów jednostkowych obliczono średnią ważoną łączną liczbę zrefundowanych jednostek leku (mg lub µg). Do oszacowania kosztu jednostkowy po-

szczególnych substancji czynnych z perspektywy wspólnej płatnika publicznego w pierwszej kolejności obliczono rzeczywistą cenę każdego opakowania leku będącą ilorazem kwoty refundacji oraz liczby wydanych opakowań. Do rzeczywistych cen poszczególnych opakowań dodano wartości dopłat świadczeniobiorcy zaczerpnięte z Obwieszczenia Ministra Zdrowia (MZ 25/02/2016). W kolejnym kroku obliczono koszt jednostkowy substancji w przypadku każdego opakowania będący ilorazem rzeczywistej ceny leku z PPP oraz zawartości opakowania. Z otrzymanych kosztów jednostkowych obliczono średnią ważoną łączną liczbą zrefundowanych jednostek leku (mg lub µg).

Tabela 39. Koszt jednostkowy substancji czynnych stosowanych w ramach leczenia standardowego (MZ 25/02/2016, NFZ 23/03/2016).

Grupa leków	Substancja czynna	PPP	PPP+P
OCS	Prednizon	0,044 zł/mg	0,084 zł/mg
ICS w dawce > 1 000 µg/dzień	Beklametazon	0,001 zł/µg	0,001 zł/µg
LABA	Formoterol	0,077 zł/µg	0,085 zł/µg
SABA	Salbutamol	0,001 zł/µg	0,001 zł/µg
SAMA	Ipratropii bromidum	0,087 zł/dawka	0,122 zł/dawka
LTRa	Montelukast	0,070 zł/mg	0,109 zł/g
Metyloksantyny	Teofilina	0,0005 zł/mg	0,001 zł/mg

Znając dzienne dawki leków stosowanych w ramach leczenia standardowego, koszty jednostkowe poszczególnych substancji czynnych oraz udziały chorych z astmą ciężką, u których stosowane są leki z poszczególnych kategorii oszacowano średnie roczne koszty farmakoterapii standardowej w przeliczeniu na pacjenta.

Tabela 40. Roczne koszty substancji czynnych wchodzących w skład leczenia standardowego w przeliczeniu na chorego.

Substancja czynna	Udział chorych	Koszt jednostkowy		Dawka dzienna	Koszt na rok/pacjent*	
		PPP	PPP+P		PPP	PPP+P
Beklametazon	100%	0,001 zł/µg	0,001 zł/µg	3 070,0 µg/dzień	1 061,73 zł	1 275,17 zł
Formoterol	94,05%	0,077 zł/µg	0,085 zł/µg	54,0 µg/dzień	1 423,75 zł	1 572,18 zł
Salbutamol	89,29%	0,001 zł/µg	0,001 zł/µg	800,0 µg/dzień	140,50 zł	186,46 zł
Ipratropii bromidum	27,38%	0,087 zł/dawka	0,122 zł/dawka	8,0 dawek/dzień	69,66 zł	97,83 zł
Montelukast	55,95%	0,070 zł/mg	0,109 zł/g	10 mg/dzień	142,60 zł	223,41 zł
Teofilina	28,57%	0,0005 zł/mg	0,001 zł/mg	700 mg/dzień	33,75 zł	72,25 zł

Substancja czynna	Udział chorych	Koszt jednostkowy		Dawka dzienna	Koszt na rok/pacjent*	
		PPP	PPP+P		PPP	PPP+P
Prednizon	64,29%	0,044 zł/mg	0,084 zł/mg	12,6 mg/dzień (SoC)	131,40 zł	249,32 zł
				2,1 mg/dzień (z Mepo + SoC)	22,28 zł	42,28 zł
				4,9 mg/dzień (z Oma + SoC)	50,74 zł	96,27 zł
Łączne koszty				SoC	3 003,38 zł	3 676,61 zł
				Mepo + SoC	2 894,27 zł	3 469,58 zł
				Oma + SoC	2 922,72 zł	3 523,57 zł

\* 1 rok = 365,25 dni = 13,04 cykl.

Roczny koszt leków stosowanych w ramach leczenia standardowego wynosi 3 003,38 zł (PPP) lub 3 676,61 zł (PPP+P), natomiast w przypadku kiedy do leczenia standardowego dodany zostaje mepolizumab, roczny koszt leków wchodzących w skład terapii standardowej jest równy 2 894,27 zł (PPP) i 3 469,58 zł (PPP+P) na pacjenta. Analogiczne koszty dla omalizumabu dodawanego do SoC wynoszą 2 922,72 zł (PPP) i 3 523,57 zł (PPP+P).

Na potrzeby analizy wrażliwości oszacowano zakres zmienności średniego kosztu terapii SoC (bez kosztów OCS). W poniższej tabeli przedstawiono uzyskane wartości, przeliczone na 28-dniowy cykl modelu.

Tabela 41. Koszty leczenia standardowego – zakres zmienności.

Perspektywa	Wariant podstawowy	SE	Zakres zmienności		PSA
			Minimum	Maksimum	
PPP	220,17 zł	44,03 zł*	142,48 zł (2,5 percentyl rozkładu gamma)	314,49 zł (97,5 percentyl rozkładu gamma)	Rozkład gamma; alfa: 25,0; beta: 8,8;
PPP+P	262,74 zł	52,55 zł*	170,03 zł (2,5 percentyl rozkładu gamma)	375,30 zł (2,5 percentyl rozkładu gamma)	Rozkład gamma; alfa: 25,0; beta: 10,5;

\* założenie zakresu zmienności z modelu centralnego GSK  $\pm 20\%$ .

Przyjęto, że standardowe leki przeciwastmatyczne będą przepisywane pacjentowi podczas rutynowej wizyty odbywanej raz na trzy miesiące i rozliczanej w ramach ambulatoryjnego świadczenia specjalistycznego w zakresie gruźlicy i chorób płuc. Jako koszt pojedynczej wizyty ambulatoryjnej przyjęto koszt świadczenia specjalistycznego 1-go typu zgodnie z Zarządzeniem Nr 109/2015/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 grudnia 2014 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (NFZ/109/2015). W sytuacji gdy do

leczenia standardowego zostanie dodany lek biologiczny podawany w ramach programu lekowego założono, że standardowe leki przeciwastmatyczne będą przepisywane w ramach wizyt związanych z programem leczenia.

Tabela 42. Koszt wizyt ambulatoryjnych związanych z monitorowaniem leczenia standardowego (NFZ 109/2015).

Nazwa i kod ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Wartość punktowa	Cena punktu	Koszt wizyty ambulatoryjnej	Roczna liczba świadczeń	Roczna wycena
5.30.00.0000011 W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	9,40 zł*	32,90 zł	4	131,62 zł

\* wartość punktu stanowi średnia wartość punktu w zakresie gruźlicy i chorób płuc w 2016 roku ustalona na podstawie Informatora o umowach NFZ (Rozdział 3.4).

Koszt wizyt ambulatoryjnych związanych z monitorowaniem SoC wynosi 131,62 zł na pacjenta. Na potrzeby analizy wrażliwości oszacowano zakres zmienności tego parametru. W poniższej tabeli przedstawiono uzyskane wartości, przeliczone na 28-dniowy cykl modelu.

Tabela 43. Koszty monitorowania leczenia standardowego – zakres zmienności.

Perspektywa	Wariant podstawowy	SE	Zakres zmienności		PSA
			Minimum	Maksimum	
PPP/PPP+P	131,62 zł	26,32 zł*	85,18 zł (2,5 percentyl rozkładu gamma)	188,00 zł 97,5 percentyl rozkładu gamma)	Rozkład gamma; alfa: 25,0; beta: 5,265;

\* założenie zakresu zmienności z modelu centralnego GSK  $\pm 20\%$ .

W poniżej tabeli przedstawiono łączne roczne koszty leczenia standardowego, które otrzymują chory na ciężką astmę.

Tabela 44. Łączne roczne koszty leczenia standardowego (PPP/PPP+P) – analiza podstawowa.

Terapia	Kosz na rok		
	PPP	PPP+P	
SoC	łącznie	3 135,00 zł	3 808,23 zł
	Koszt leków	3 003,38 zł	3 676,61 zł
	Koszt monitorowania SoC	131,62 zł	131,62 zł
Koszt łączny: SoC + mepolizumab	łącznie	2 894,27 zł	3 469,58 zł
	Koszt leków	2 894,27 zł	3 469,58 zł
	Koszt monitorowania SoC	0 zł	0 zł
Koszt łączny: SoC + omalizumab	łącznie	2 922,72 zł	3 523,57 zł
	Koszt leków	2 922,72 zł	3 523,57 zł

Terapia	Kosz na rok	
	PPP	PPP+P
Koszt monitorowania SoC	0 zł	0 zł

Łączny roczny koszt leczenia standardowego w przeliczeniu na pacjenta w wynosi 3 135,00 zł (PPP) oraz 3 808,23 zł (PPP+P). W sytuacji, gdy do leczenia standardowego dodana jest terapia mepolizumabem roczny koszt leczenia wynosi 2 894,27 zł (PPP) i 3 469,58 zł (PPP+P).

### 1.3.11.1.3. Terapia omalizumabem (Xolair®)

#### 1.3.11.1.3.1. Zużycie omalizumabu

Właściwą dawkę omalizumabu oraz częstość jej podawania określa się na podstawie początkowego stężenie 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 poniższych tabelach przedstawiono przelicznik dawek służący do określenia dawki omalizumabu u dorosłych, dzieci i młodzieży (*ChPL Xolair*)

Tabela 45. 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					
>1200-1300	300	375	450	525						

NIE PODAWAĆ – dane dotyczące zalecanej dawki niedostępne

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
>1300-1500	300	375	525	600						

**Legenda:**

Podawać co 4 tygodnie

Podawać co 2 tygodnie

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

W celu ustalenie średniego zużycia omalizumabu wykonano szybki przegląd literatury (z ang. *rapid review*) w bazie Pubmed oraz w Embase ukierunkowany na ustalenie średniej dawki omalizumabu stosowanej w rzeczywistej praktyce klinicznej w populacji chorych z astmą wywołaną za pośrednictwem IgE.

W jego wyniku odnaleziono 15 publikacji zawierających dane o średnim zużyciu omalizumabu w populacji chorych na astmę lub z danymi dotyczącymi wyjściowych wartości masy ciała oraz IgE na podstawie których możliwe jest oszacowanie średniej dawki omalizumabu. Założono, że do przeglądu włączane będą badania w których chorzy z astmą mieli całkowite stężenie IgE w surowicy równe 30-1 500 IU/ml, lub (w przypadku braku takich badań) badania ze zbliżonym do tego przedziału całkowitym stężeniem IgE. Warunek ten jest zgodny z kryteriami włączenia do aktualnie realizowanego w Polsce programu leczenia ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem.

Należy zaznaczyć, że w 2010 roku rozszerzono granicę dopuszczalności wyjściowego IgE z zakresu 30-700 IU/ml do aktualnie obowiązującego 30-1500 IU/ml, co jednocześnie oznaczało zwiększenie maksymalnej jednorazowej dawki omalizumabu z 375 mg do 600 mg. W związku z tą zmianą w wielu publikacjach populację docelową stanowili chorzy na astmę z wyjściowym IgE od 30 do 700 IU/ml; jak zaznaczono powyżej nie brano pod uwagę średniego zużycia omalizumabu z tych badań.

Dodatkowo w ramach szybkiego przeglądu Internetu odnaleziono 3 prezentacje autorstwa pani profesor Kariny Jahnz-Różyk, w których przedstawiono dane dotyczące aktualnie leczonych omalizumabem chorych z astmą alergiczną w ramach programu lekowego.

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące średniego zużycia omalizumabu w przeliczeniu na pacjenta w czasie 4-tygodniowego cyklu leczenia odnalezione w czasie szybkiego przeglądu baz danych medycznych.

Tabela 46. Zużycie omalizumabu – dane zidentyfikowane w czasie szybkiego przeglądu baz danych medycznych.

Charakterystyka populacji	Średnie zużycie omalizumabu		Rodzaj badania
	mg/cykl	liczba fiolek 150 mg/cykl	
<i>Ancochea 2014</i>			
<p>Kraj: Hiszpania;                      Populacja: ciężka astma alergiczna;                      Wiek: ≥ 12 lat (średnio: 48,2 lat);                      IgE: średnio 273,0 IU/ml<sup>1</sup>;                      Masa ciała: średnio 71,1 kg;                      Liczebność: 214.</p>	380,5 mg	2,54 fiolek	Wieloośrodkowe badanie retrospektywne RIGE, w którym brało udział 60 specjalistów (alergologia, pneumologia).
<i>Brusselle 2009</i>			
<p>Kraj: Belgia;                      Populacja: ciężka, niekontrolowana astma alergiczna pomimo przyjmowania ICS i LABA wg wytycznych GINA z 2005 r.;                      Wiek: ≥ 12 lat (średnio: 48,17 lat);                      IgE: ≥ 76 IU/ml (zakres: 40-5 152 IU/ml, średnio: 613,89 IU/ml);                      Masa ciała: średnio 71,46 kg;                      Liczebność: 158.</p>	484,18 mg	3,23 fiolek	Wieloośrodkowe, badanie typu „open-label” PERSIST, 16- i 52- tygodniowe
<i>Caminati 2015</i>			
<p>Kraj: wiele krajów;                      Populacja: ciężka, niekontrolowana astma alergiczna;                      Wiek: średnio: 45,41 lat (w badaniach obserwacyjnych);                      IgE: średnio 360,41 IU/ml<sup>2</sup>;                      Masa ciała: średnio 74,12 kg;                      Liczebność: średnio 708,73.</p>	439,33 mg	2,93 fiolek	Badanie mające na celu porównanie wyników badań RCT i rzeczywistej praktyki klinicznej
<i>Kupryś-Lipińska 2014</i>			
<p>Kraj: Polska;                      Populacja: ciężka, niekontrolowana astma alergiczna, chorzy, u których przerwano terapię omalizumabem;                      Wiek: średnio: 50,73 lat                      IgE: średnio 213,18 IU/ml<sup>1</sup> zakres: 30-482 IU/ml;                      Masa ciała: bd.                      Liczebność: 11</p>	422,73 mg/miesiąc	2,81 fiolek/miesiąc	Badanie mające na celu charakterystykę chorych, u których przerwano leczenie omalizumabem w ramach programu leczenia w Polsce
<i>Molimard 2010</i>			
<p>Kraj: Francja, Niemcy;                      Populacja: ciężka, niekontrolowana astma alergiczna;                      Wiek: średnio: 47,5 lat (Francja), 45,1 lat (Niemcy);                      IgE: Francja: średnio 273,5 IU/ml; Niemcy: średnio 374,1 IU/ml<sup>3</sup>;</p>	387,50 mg (Francja) 736,60 mg (Niemcy)	2,58 fiolek (Francja) 4,91 fiolek (Niemcy)	Francja: dane o pacjentach otrzymujących omalizumab przed jego komercjalizacją we Francji Niemcy: dane o pacjentach otrzymujących omalizumab w czasie badań po wprowadzeniu

Charakterystyka populacji	Średnie zużycie omalizumabu		Rodzaj badania
	mg/cykl	liczba fiolek 150 mg/cykl	
Masa ciała: średnio 72,0 kg (Francja), 72,7 kg (Niemcy); Liczebność: 64 (Francja) + 102 (Niemcy)			dzeniu leku do obrotu typu PMS (z ang. <i>Post-marketing surveillance</i> )
<i>Molimard 2014</i>			
Kraj: Francja; Populacja: ciężka astma alergiczna, przerwanie leczenia z powodu dobrej odpowiedzi na leczenie omalizumabem; Wiek: ≥ 6 lat (średnio: 40,7 lat); IgE: <30 IU/ml (1,7%), 30-700 IU/ml (75,0%), ≥ 700 IU/ml (23,3%); średnio: 544 IU/ml Masa ciała: średnio 69,7 kg; Liczebność: 61.	426,00 mg	2,84 fiolek	Wieloośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne w populacji chorych z ciężką astmą po przerwaniu leczenia omalizumabem z powodu dobrej odpowiedzi na leczenie
<i>Schumann 2012</i>			
Kraj: Niemcy; Populacja: ciężka astma; Wiek: > 12 lat (średnio: 43,6 lat) <sup>4</sup> ; IgE: 30-700 IU/ml <sup>5</sup> (średnio: 329,1 IU/ml); Masa ciała: średnio 74,4 kg; Liczebność: 61	398,9 mg	2,66 fiolek	Prospektywne, wieloośrodkowe badanie <i>XCLUSIVE</i>
<i>Vennera 2012</i>			
Kraj: Hiszpania; Populacja: ciężka niekontrolowana astma, przyjmowanie ICS, LABA; Wiek: ≥ 12 lat (średnio: 51,0 lat); IgE: <30 IU/ml (2,5%), 30-700 IU/ml (81,2%), ≥ 700 IU/ml (16,3%) <sup>6</sup> ; Masa ciała: bd.; Liczebność: 266.	414,70 mg	2,76 fiolek	Badanie po wprowadzeniu leku do obrotu typu PMS (z ang. <i>Post-marketing surveillance</i> )

<sup>1</sup> u 11,8% pacjentów IgE wyniosło powyżej 700 IU/ml;

<sup>2</sup> średnie z badań obserwacyjnych włączonych do *Caminati 2015* – możliwe niezgodności z ChPL w zakresie wyjściowego IgE chorych;

<sup>3</sup> w pracy nie określono zakresu wyjściowego IgE;

<sup>4</sup> w nielicznych przypadkach lekarze podejmowali decyzje o włączeniu młodszych pacjentów (zakres 6-78 lat);

<sup>5</sup> u 7,4% pacjentów IgE wyniosło powyżej 700 IU/ml, a u 0,5% poniżej 30 IU/ml;

<sup>6</sup> chorzy z IgE < 30 IU/ml otrzymywali 140 mg/4 tyg. omalizumabu, natomiast chorzy z IgE > 700 IU/ml otrzymywali 375 mg/2 tyg.

W zidentyfikowanych publikacjach średnie zużycie omalizumabu podawanego chorym z ciężką astmą wynosiło od 2,54 do 4,91 fiolek o zawartości 150 mg w przeliczeniu na 4-tygodniowy cykl leczenia.

Należy zaznaczyć, że w żadnym z ostatecznie włączonych badań kryteria wyjściowe dotyczące dawkowania omalizumabu nie są całkowicie zgodne z kryteriami włączenia do programu leczenia ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem. Do niniejszego programu kwalifikują się chorzy ze stężeniem IgE w surowicy równym 30-1 500 IU/ml oraz wyjściową masą ciała od 20 do 150 kg.



We wszystkich włączonych badaniach średnia masa ciała chorych otrzymujących omalizumab była zbliżona i wynosiła od 69,7 kg (*Molimard 2014*) do 74,4 kg (*Schumann 2012*), natomiast stężenie IgE było na różnym poziomie. W badaniu *Ancochea 2014* nie zostały wyszczególnione kryteria włączenia pacjentów dotyczące wyjściowego IgE i masy ciała, jednakże podano informację, że średnie stężenie IgE wynosiło 273 IU/ml oraz, że u 11,8% chorych stężenie IgE wynosiło powyżej 700 IU/ml. W badaniu tym średnie zużycie omalizumabu wynosiło 380,5 mg/cykl. Z kolei w publikacji *Brusselle 2009* średnia zawartość IgE wynosiła 613,89 IU/ml natomiast mediana była na poziomie 317 IU/ml (zakres 40-5 152 IU/ml). Średnie zużycie omalizumabu wynosiło 484,18 mg/cykl. Kolejna publikacja *Caminati 2015* miała na celu porównanie wyników terapii omalizumabem otrzymanych w badaniach z randomizacją z rzeczywistą praktyką kliniczną. Autorzy opracowania *Caminati 2015* oszacowali, że średnie IgE w uwzględnionych badaniach bez randomizacji wynosiło 360,41 IU/ml, natomiast średnia dawka omalizumabu stosowanego w rzeczywistej praktyce klinicznej wynosi 439,33 mg/cykl, jednakże należy zauważyć, że nie sprecyzowano jakie kryteria populacyjne zastosowano w badaniach obserwacyjnych na podstawie których oszacowano tę dawkę. W badaniu *Molimard 2010* populację docelową stanowili chorzy z Francji oraz z Niemiec otrzymujący omalizumab. Po przeanalizowaniu wyjściowych wartości IgE wynoszących dla pacjentów francuskich i niemieckich odpowiednio 273,5 IU/ml i 374,1 IU/ml, prawdopodobnie zakres wyjściowego IgE pacjentów z populacji niemieckiej był zbliżony do zakresu IgE wskazanego w kryteriach kwalifikacji do programu leczenia omalizumabem aktualnie realizowanego w Polsce. Średnia dawka omalizumabu podawana w Niemczech wynosiła 736,60 mg/cykl. W przypadku populacji z Francji wydaje się, że do leczenia omalizumabem włączano chorych z dużo niższym maksymalnym stężeniem IgE niż aktualnie dopuszczalne u pacjentów leczonych w ramach programu leczenia omalizumabem w Polsce. W kolejnym badaniu *Molimard 2014* populację docelową stanowili wyłącznie chorzy z Francji. W badaniu u większości włączonych chorych (75,3%) IgE wynosiło od 30 do 700 IU/ml, jednak u 23,3% wyjściowe IgE przekraczało 700 IU/ml., a u 1,7% było niższe niż 30 IU/ml. Średnie stężenie IgE wynosiło 544 IU/ml. Średnie zużycie omalizumabu w populacji tych chorych wynosiło 426,00 mg/cykl. Podobnie w badaniu *Schumann 2012* wyjściowe IgE u większości pacjentów wynosiło od 30 do 700 IU/ml, jednak u 7,4% chorych było wyższe niż 700 IU/ml, a u 0,5% osób niższe niż 30 IU/ml; średnio wyniosło 329,1 IU/ml. W tej populacji średnia dawka omalizumabu była równa 398,9 mg/cykl. W badaniu *Vennera 2012* podobnie jak w *Molimard 2014* i *Schumann 2012* większość pacjentów przyjmujących omalizumab stanowili chorzy z wyjściowym IgE od 30 do 700 IU/ml – 81,2% chorych. Średnie zużycie omalizumabu na cykl w niniejszej populacji było na poziomie 414,70 mg, jednakże należy zaznaczyć, że chorzy z IgE < 30 IU/ml otrzymywali 140 mg/cykl omalizumabu, natomiast chorzy z IgE > 700 IU/ml otrzymywali 375 mg/2 tygodnie.

W ramach szybkiego wyszukiwania badań zawierających dane dotyczące zużycia omalizumabu zidentyfikowano również jedną polską publikację *Kupryś-Lipińska 2014*, której celem było przedstawienie klinicznych doświadczeń związanych z zaprzestaniem terapii omalizumabem w populacji pacjentów leczonych w Polsce przed wejściem w życie programu lekowego dla omalizumabu (pacjenci ci byli leczeni omalizumabem dłużej niż 36 miesięcy, w związku z czym nie zostali włączeni do wprowadzonego programu leczenia omalizumabem). Do badania włączono ogółem 11 chorych, wszyscy ci pacjenci charakteryzowali się bardzo dobrą odpowiedzią na leczenie omalizumabem. Średnia dawka omalizumabu w tej populacji wynosiła 422,73 ( $\pm$  262,3) mg/miesiąc. Badanie to nie zostało uwzględnione w niniejszej analizie, ponieważ przedstawiało niewielką część polskiej populacji chorych (n = 11) leczonych omalizumabem. Praca *Kupryś-Lipińska 2014* stanowi ograniczone źródło dotyczące zużycia omalizumabu, które nie jest reprezentatywne dla całej populacji chorych leczonych obecnie w programie, przykładowo uwzględniona populacja miała IgE w zakresie od 30 do 482 IU/ml, podczas gdy do programu włączani są chorzy z IgE od 30 do 1 500 IU/mg, a między innymi od tego parametru zależy wielkość dawki omalizumabu. W pracy nie podano informacji o kryteriach na podstawie których chorzy otrzymali leczenie.

Należy zaznaczyć, że DDD leku ustalona przez WHO, wynosząca 16 mg/dobę co odpowiada 2,99 fiolek o zawartości 150 mg/28 dni.

Szczegółowe dane na temat charakterystyki populacji polskiej uczestniczącej w programie lekowym leczenia astmy ciężkiej omalizumabem odnaleziono w dwóch prezentacjach pani 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*). 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 około 9% 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.

Tabela 47. Dawkowanie omalizumabu w Polsce.

Źródło	Charakterystyka populacji	Średnie zużycie omalizumabu na cykl
--------	---------------------------	-------------------------------------

Źródło	Charakterystyka populacji	Średnie zużycie omalizumabu na cykl
<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 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.	567,4 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^

\* średnia ważona;

\*\* patrz: Tabela 48;

^^ 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.

Dodatkowo w ramach wykonanych szybkich przeglądów zidentyfikowano 7 źródeł, w których nie podano średniej dawki omalizumabu, ale zawierały one dane umożliwiającymi oszacowanie zużycia omalizumabu na podstawie średniej masy ciała i odchylenia standardowego (SD) masy ciała oraz średniego IgE i odchylenia standardowego IgE. Na podstawie tych parametrów oszacowano prawdopodobieństwo otrzymania określonej dawki omalizumabu w zależności od masy ciała i IgE pacjenta, z rozkładu normalnego dla danej średniej i odchylenia standardowego. Następnie obliczono udziały pacjentów otrzymujących poszczególne dawki leku, co w konsekwencji pozwoliło oszacować średnią dawkę na cykl. W poniższej tabeli przedstawiono badania, na podstawie których możliwe było wykonanie powyższego oszacowania średniej dawki omalizumabu.

*Tabela 48. Zużycie omalizumabu – publikacje z danymi umożliwiającymi oszacowanie średniej dawki omalizumabu na podstawie masy ciała i IgE.*

Charakterystyka populacji	Rodzaj badania	Średnia masa ciała (SD)	Średnie IgE (SD)	Średnie zużycie omalizumabu na cykl
<i>Barnes 2013</i>				
Kraj: Wielka Brytania; Populacja: ciężka astma alergiczna; Wiek: ≥ 12 lat (średnio: 41,26 lat); Liczebność: 136.	Wieloośrodkowe badanie retrospektywne	81,16 kg (20,63 kg)	290 IU/ml (191 IU/ml)*	547,3 mg

Charakterystyka populacji	Rodzaj badania	Średnia masa ciała (SD)	Średnie IgE (SD)	Średnie zużycie omalizumabu na cykl
<i>Braunstahl 2011</i>				
Kraj: międzynarodowe; Populacja: ciężka, niekontrolowana astma alergiczna; Wiek: ≥ 12 lat (średnio: 46,1); Liczebność: 294.	Międzynarodowe obserwacyjne badanie <i>eXpeRience</i> po wprowadzeniu leku do obrotu z lat 2006-2009.	76,6 kg (18,10 kg)	316,7 IU/ml (405,29 IU/ml)	519,8 mg
<i>Braunstahl 2013</i>				
Kraj: międzynarodowe; Populacja: ciężka, niekontrolowana astma alergiczna; Wiek: ≥ 12 lat (średnio: 45); Liczebność: 925.	2 letnie międzynarodowe obserwacyjne badanie <i>eXpeRience</i> mające na celu ocenę bezpieczeństwa i skuteczności omalizumabu w rzeczywistej praktyce klinicznej	75,5 kg (17,7 kg)	323,1 IU/ml (460,9 IU/ml)	510,1 mg
<i>Gouder 2015</i>				
Kraj: Malta; Populacja: ciężka, niekontrolowana astma alergiczna; Wiek: średnio: 52,7 lat; Liczebność: 22.	52-tygodniowe prospective badanie obserwacyjne (2011-2013)	82,0 kg (16,4 kg)	448,6 IU/ml (444,0 IU/ml)	600,8 mg
<i>Pereira 2015</i>				
Kraj: Portugalia; Populacja: ciężka, niekontrolowana astma alergiczna (populacja z <i>eXpeRience</i> ); Wiek: średnio: 49,2 lat; Liczebność: 62.	Badanie obserwacyjne mające na celu ocenę bezpieczeństwa i skuteczności omalizumabu w rzeczywistej praktyce klinicznej	72,5 kg (16,9 kg)	414,3 IU/ml (782,6 IU/ml)	472,6 mg
<i>Tzortzaki 2012</i>				
Kraj: Kreta, Cypr; Populacja: ciężka, niekontrolowana astma alergiczna pomimo wysokich dawek ICS i LABA; Wiek: średnio: 54 lat; Liczebność: 60.	Badanie obserwacyjne mające na celu ocenę bezpieczeństwa i skuteczności omalizumabu w rzeczywistej praktyce klinicznej	75,3 kg (15,8 kg)	283,80 IU/ml (260,08 IU/ml)	507,2 mg
<i>Vieira 2014</i>				
Kraj: Portugalia; Populacja: ciężka, niekontrolowana astma alergiczna (leczeni omalizumabem ≥ 16 tygodni); Wiek: średnio: ≥18 lat (średnio 46,5 lat); Liczebność: 15.	Prospektywne badanie obserwacyjne	66,8 kg (10,6 kg)	483,5 IU/ml (473,4 IU/ml)	580,8 mg

Charakterystyka populacji	Rodzaj badania	Średnia masa ciała (SD)	Średnie IgE (SD)	Średnie zużycie omalizumabu na cykl
<i>Jahnz-Różyk 2015a</i>				
Kraj: Polska; Populacja: ciężka, niekontrolowana astma alergiczna; Wiek: 44,92 lat; Liczebność: 85.	Dane z prezentacji dotyczącej chorych leczonych w ramach programu leczenia astmy ciężkiej alergicznej w Polsce po roku	77,36 kg (18,21 kg)	338,96 IU/ml (260,49 IU/ml)	567,4 mg

\* na podstawie *Abraham 2015*.

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 prezentacji pani profesor Kariny Jahnz-Różyk, która jest przewodniczącą Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Ciężkiej Astmy Alergicznej w Polsce oraz konsultantem krajowym w dziedzinie alergologii. W prezentacji *Jahnz-Różyk 2014* przedstawiono szczegółowe rzeczywiste dane dotyczące 252 chorych leczonych w programie lekowym leczenia astmy ciężkiej IgE zależnej omalizumabem. Źródło to uznano za najbardziej wiarygodne, ponieważ zawiera szczegółowe i aktualne dane dotyczące znacznej części pacjentów otrzymujących omalizumab w Polsce. W podgrupie kobiet średnie zużycie omalizumabu było równe 488,46 mg na cykl, natomiast w podgrupie mężczyzn wynosiło 583,00 mg na cykl. W analizie podstawowej założono, że zużycie omalizumabu na cykl będzie równe średniej ważonej dawce z podgrup kobiet i mężczyzn, gdzie wagę stanowi liczebność tych podgrup. Średnie zużycie omalizumabu w populacji chorych na ciężką astmę alergiczną leczonych w ramach programu lekowego w Polsce wynosi 524,48 mg/cykl (Tabela 47).

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym średnie zużycie oszacowano na podstawie dwóch pozostałych źródeł odnoszących się do chorych w Polsce leczonych omalizumabem: *Jahnz-Różyk 2015a* oraz *Jahnz-Różyk 2015b*. W prezentacji *Jahnz-Różyk 2015a* zamieszczono dane dotyczące średniej masy ciała oraz SD masy ciała oraz średniego IgE i SD IgE w populacji 85 chorych leczonych w programie, którzy ukończyli 52 tydzień leczenia. Dane te pozwoliły na oszacowanie średniego zużycia omalizumabu równego 567,4 mg/cykl. Dane te zostały wykorzystane w analizie wrażliwości, ponieważ wydaje się, że dotyczą jedynie części kohorty (po 52 tygodniach leczenia) scharakteryzowanej w *Jahnz-Różyk 2014*, oraz istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia niepewności wyniku, co może być spowodowane koniecznością obliczenia średniej dawki omalizumabu na podstawie rozkładu normalnego o średniej i SD uzyskanymi z prezentacji.

Natomiast w prezentacji *Jahnz-Różyk 2015b* dane dotyczące zużycia omalizumabu zostały zamieszczone na wykresie. Autorka wskazuje, że chorzy otrzymują dawkę omalizumabu równą średnio od 486,26 do 505,26 mg/cykl. W analizie wrażliwości testowano więc średnią wartość tego zakresu, wy-

noszącą 495,76 mg/cykl. Dane te wykorzystano wyłącznie w analizie wrażliwości, ponieważ w prezentacji *Jahnz-Różyk 2015b* nie zawarto innych informacji poza lakonicznym stwierdzeniem, że są to dane pochodzące z rejestru medycznego dotyczącego programów lekowych.

W poniżej tabeli przedstawiono zużycie omalizumabu przyjęte w analizie podstawowej oraz w analizie wrażliwości.

*Tabela 49. Zużycie omalizumabu w analizie podstawowej oraz w analizie wrażliwości.*

Wariant analizy	Zużycie omalizumabu na cykl	Źródło
Podstawowa	524,48 mg	<i>Jahnz-Różyk 2014</i>
Wrażliwości	567,39 mg	<i>Jahnz-Różyk 2015a</i>
Wrażliwości	495,76 mg	<i>Jahnz-Różyk 2015b</i>

Zużycie omalizumabu w analizie podstawowej założono na poziomie 524,48 mg na cykl, natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano warianty w których średnia dawka omalizumabu na cykl wynosi 567,4 mg oraz 495,76 mg.

#### 1.3.11.1.3.2. Koszt terapii omalizumabem

Koszt leku Xolair oszacowano na podstawie rzeczywistej kwoty refundacji oraz liczby zrefundowanych opakowań leku w 2015 roku (*NFZ 23/03/2016*). Znając liczbę zrefundowanych opakowań leków oraz zawartości pojedynczego opakowania ustalono łączną ilość zrefundowanej substancji czynnej. W kolejnym kroku obliczono koszt jednostkowy substancji w przypadku każdego opakowania, będący ilorazem wartości refundacji danego leku oraz całkowitej ilości substancji czynnej. Z otrzymanych kosztów jednostkowych obliczono średnią ważoną łączną liczbą zrefundowanych jednostek substancji czynnej.

*Tabela 50. Cena leku Xolair® (NFZ 23/03/2016).*

Preparat	Ilość wydanych opakowań leku*	Ilość wydanych jednostek leku	Kwota refundacji*	Rzeczywista cena leku	Cena za mg
Xolair 75 mg	816	61 200 mg	636 055,70 zł	779,48 zł	10,39 zł
Xolair 150 mg	12529	1 879 384 mg	19 526 411,99 zł	1 558,47 zł	10,39 zł
Średni ważony koszt jednostkowy					<b>10,39 zł/mg</b>

\* dane za 2015 roku, zgodnie z *NFZ 23/03/2016*.

W analizie podstawowej zużycie omalizumabu oszacowano na podstawie danych z prezentacji polskiego eksperta z dziedziny alergologii pani prof. Kariny Jahnz-Różyk zawierającej rzeczywiste dane

charakteryzujące polskich pacjentów leczonych w ramach program lekowego leczenia ciężkiej astmy alergicznej IgE-zależnej omalizumabem w Polsce. Średnie zużycie omalizumabu w populacji chorych na ciężką astmę alergiczną leczonych w ramach programu lekowego w Polsce wynosi 524,48 mg/cykl (Rozdział 1.3.11.1.3.1). W poniższej tabeli przestawnio średni koszt omalizumabu.

Tabela 51. Koszt omalizumabu – analiza podstawowa.

Zużycie omalizumabu na cykl	Cena za mg	Koszt na 28-dniowy cykl	Ilość cykli na rok	Koszt na rok
524,48 mg	10,39 zł/mg	5 449,24 zł	13,04	71 083,42 zł

Roczny koszt substancji czynnej omalizumabu wynosi 71 083,42 zł w przeliczeniu na pacjenta.

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości testowano warianty z alternatywnie oszacowanym zużyciem omalizumabu równym 567,39 mg/cykl oraz 495,76 mg/cykl. Uzasadnienie wyboru tych wartości przedstawiono w rozdziale 1.1.10.1.2.1.

Tabela 52. Średni koszt omalizumabu w przeliczeniu na pacjenta na cykl – analiza wrażliwości.

Zużycie omalizumabu na cykl	Koszt za mg	Koszt na 28-dniowy cykl	Koszt na rok
567,39 mg	10,39 zł/mg	5 895,12 zł	76 899,78 zł
495,76 mg	10,39 zł/mg	5 150,89 zł	67 191,57 zł

Każde podanie omalizumabu wiąże się z hospitalizacją, której koszt dla płatnika w ramach realizacji programów lekowych będzie odpowiadał aktualnej wycenie świadczenia „5.08.07.0000003 hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” z katalogu świadczeń i zakresów leczenia szpitalnego w ramach programów zdrowotnych (lekowych) (NFZ 10/2016). Zgodnie z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego omalizumab może być podawany co 4 tygodnie, co odpowiada 1 podaniu na cykl lub co 2 tygodnie co jest jednoznaczne z 2 podaniami leku w czasie jednego cyklu leczenia. W analizie założono, że u 50% chorych lek jest podawany co 4 tygodnie, a u 50% chorych co 2 tygodnie, co oznacza, że średnia liczba wizyt związanych z podaniem leku Xolair wynosi 1,5 wizyty na cykl.

Tabela 53. Koszt podania omalizumabu (NFZ 10/2016) – analiza podstawowa.

Świadczenie	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Ilość podań na cykl	Koszt na 28-dniowy cykl	Koszt na rok
5.08.07.0000003 hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	9	52 zł	1,5	702,00 zł	9 157,34 zł



Roczny koszt podania omalizumabu wyniesie 9 157,34 zł.

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości testowano warianty, w których liczba wizyt związanych z podaniem leku Xolair wynosi odpowiednio 1 lub 2 wizyty na cykl.

Tabela 54. Koszt podania omalizumabu (NFZ 10/2016) – analiza wrażliwości.

Świadczenie	Wartość punktowa	Cena pkt rozliczeniowego	Ilość podań na 28-dniowy cykl	Koszt na 28-dniowy cykl	Koszt na rok
5.08.07.0000003 hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	9	52 zł	1	468,00 zł	6 104,89 zł
			2	936,00 zł	12 209,79 zł

Koszty monitorowania w programie przyjęto na poziomie ryczaftu za diagnostykę w aktualnie realizowanym programie lekowym „leczenia ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem”.

Tabela 55. Koszty ryczaftu diagnostycznego w programie leczenia omalizumabem (NFZ 10/2016).

Świadczenie	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Roczny koszt
5.08.08.0000051 Diagnostyka w programie leczenia ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem	18,21	52 zł	946,92 zł

W przypadku terapii omalizumabem w ramach programu lekowego należało również doliczyć koszt procedury związanej z kwalifikacją i weryfikacją leczenia ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej.

Tabela 56. Koszt kwalifikacji i weryfikacji leczenia ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (NFZ 10/2016).

Świadczenie	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Roczny koszt
5.08.07.0000010 kwalifikacja i weryfikacja leczenia ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej	6,25	52 zł	325,00 zł

W poniższej tabeli przedstawiono roczne koszty terapii chorego na ciężką astmę omalizumabem lezonego w ramach programu leczenia ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej.

Tabela 57. Roczne koszty terapii omalizumabem w ramach programu leczenia ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej – analiza podstawowa (PPP/PPP+P).

Kategoria kosztów	Roczne koszty [zł/pacjent/rok]
Koszt omalizumabu	71 083,42 zł
Koszt podania	9 157,34 zł



Kategoria kosztów	Roczne koszty [zł/pacjent/rok]
Koszt ryczału diagnostycznego	946,92 zł
Koszt weryfikacji kwalifikacji i weryfikacji leczenia w ramach programu lekowego	325,00 zł
<b>Koszt łączny</b>	<b>81 512,68 zł</b>

Łączny roczny koszt leczenia pacjenta omalizumabem w ramach programu lekowego wynosi 81 512,68 zł (PPP/PPP+P).

Zgodnie z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego omalizumab wskazany jest w leczeniu wspomagającym u pacjentów z ciężką astmą alergiczną IgE zależną, w związku z czym należy uwzględnić również koszty leczenia standardowego. Koszty związane z terapią standardową przedstawiono w rozdziale 1.3.11.1.2

### 1.3.11.2. Koszty leczenia zaostrzeń astmy

Sposób postępowania w zaostrzeniu astmy (tj. miejsce leczenia i stosowane leki) zależy od wielu czynników, w tym od ciężkości astmy, ciężkości zaostrzenia (zaostrzenia lekkie, umiarkowane lub ciężkie), szybkości nasilania objawów (rozwijające się powolnie lub gwałtownie) oraz obecności czynników ryzyka zgonu z powodu astmy (*GINA 2015, Małolepszy 2006, Kowal 2007*).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

Znając rodzaje zaostrzeń astmy w populacji chorych na ciężką astmę, w następnym kroku oszacowano ich koszty jednostkowe. W tym celu w pierwszej kolejności poszukiwano polskich danych literaturowych dotyczących kosztów leczenia zaostrzeń astmy w Polsce. Zidentyfikowano dwie publikacje

opisujące analizę kosztów zaostrzeń astmy u dorosłych w Polsce: *Plisko 2003* oraz *Kokot 2004* (badanie COAX).

Analiza *Plisko 2003*, opublikowana w postaci abstraktu konferencyjnego, miała na celu ocenę kosztów bezpośrednich zaostrzeń astmy w warunkach pełnej hospitalizacji oraz na oddziale pomocy doraźnej, w oparciu o dane ankietowe pochodzące z czterech szpitali w Małopolsce. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika oraz świadczeniodawcy. Oszacowany średni koszt leczenia w warunkach hospitalizacji wyniósł 3 190,61 zł w 2003 roku, przy założeniu autorów, że średnia długość pobytu na oddziale szpitalnym wynosi 10 dni. Średni koszt leczenia na Szpitalnym Oddziale Ratunkowym wyniósł natomiast 172,60 zł/osobodzień w 2003 roku.

W badaniu COAX (*Cost of Asthma Exacerbations*) obliczono średni koszt zaostrzeń astmy oskrzelowej oddzielnie w warunkach ambulatoryjnych oraz w warunkach szpitalnych, w oparciu o dwa niezależne prospektywne badania obserwacyjne zrealizowane w 2001 roku w Polsce. Ocenę kosztów przeprowadzono z perspektywy płatnika (koszty bezpośrednie) oraz z perspektywy społecznej (z uwzględnieniem kosztów pośrednich). W analizie uwzględniono następujące rodzaje zużytych zasobów: wizyty u lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, porady specjalistyczne, wizyty w oddziale izby przyjęć, ilość i czas trwania hospitalizacji, udział pomocy doraźnej, koszty leków, badań diagnostycznych, zastosowania urządzeń medycznych. Do badania kwalifikowano chorych z dowolnym stopniem ciężkości astmy, powyżej 16 roku życia, zgłaszających się na wizytę ambulatoryjną lub hospitalizowanych z powodu zaostrzenia astmy. Łącznie analizowano 116 epizodów zaostrzeń leczonych ambulatoryjnie oraz 123 epizody wymagające hospitalizacji. Całkowity koszt bezpośredni leczenia zaostrzenia w warunkach ambulatoryjnych wyniósł 247,00 zł (95% CI: 224,30 zł; 269,90 zł), z czego koszt farmakoterapii stanowił 38,3% kosztów całkowitych. Analogicznie, koszt bezpośredni leczenia zaostrzenia w warunkach hospitalizacji wyniósł 3 988,30 zł (95% CI: 3 510,80 zł; 4 462,10 zł), z czego 20,1% stanowiły koszty leków.

Uznano, że istnieje duże prawdopodobieństwo, że dane sprzed kilkunastu lat dotyczące kosztów hospitalizacji związanej z wystąpieniem zaostrzenia astmy przedstawione w odnalezionych polskich publikacjach nie są aktualne (dane z 2001 i 2003 roku). W związku z tym w analizie przyjęto, że hospitalizacja związana z zaostrzeniem astmy będzie rozliczana poprzez grupę „D10 – Dychawica oskrzelowa” z katalogu grup na podstawie Zarządzenia Nr 110/2015/BP Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2015 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne (*NFZ 110/2015*). W poniższej tabeli zaprezentowano sposób obliczenia kosztu hospitalizacji związanej z zaostrzeniem astmy.

Tabela 59. Koszty hospitalizacji związanej z leczeniem zaostrzeń astmy w Polsce (NFZ 110/2015).

Kod i nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Wycena punktu	Wycena świadczenia
5.51.01.0004010 D10 Dychawica oskrzelowa	49	52 zł	2 548,00 zł

Koszt leczenia zaostrzenia astmy wymagającego hospitalizacji wynosi 2 548,00 zł.

Zgodnie z Zarządzeniem Nr 78/2015/DSM Prezesa NFZ z dnia 23 listopada 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne, kalkulacje ceny jednostki rozliczeniowej w SOR dokonuje się z uwzględnieniem liczby pacjentów i rodzaju zrealizowanych procedur medycznych oraz potencjału wykonawczego, rozumianego jako personel medyczny, wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną, a także możliwości diagnostyczno-terapeutyczne. Jak wynika z powyższego zapisu nie jest możliwe dokładne oszacowanie kosztu przyjęcia na SOR pacjenta, w związku z czym założono, że koszt leczenia zaostrzenia astmy na SOR zostanie zaczerpnięty z pracy *Plisko 2003*, która jest jedynym zidentyfikowanym źródłem takich danych. Zgodnie z analizą *Plisko 2003* średni koszt leczenia zaostrzenia astmy na SOR był równy 172,60 zł/osobodzień w 2003 roku. Koszt pobytu na SOR z *Plisko 2003* zaktualizowano na stan obecny przy użyciu indeksu cen towarów i usług konsumpcyjnych CPI (z ang. *Consumer Price Index*). Informację o CPI zaczerpnięto z opracowań Głównego Urzędu Statystycznego, publikowanych na stronie internetowej (*GUS CPI 2016*). Skumulowany wskaźnik inflacji w latach 2003-2015 wyniósł 32,0%.

Tabela 60. Koszty leczenia zaostrzeń w Polsce (na podst. *Plisko 2003*).

Parametr	Wartość
Koszty leczenia zaostrzeń astmy na SOR w 2003 r. na pacjenta na dzień	172,60 zł
Skumulowany wskaźnik inflacji w latach 2003-2015	32,0%
Koszty leczenia zaostrzeń astmy na SOR w 2015 r. na pacjenta na dzień	227,77 zł

Koszty leczenia zaostrzeń astmy na SOR w przeliczeniu na pacjenta na dzień wynosi 227,77 zł.

W badaniu *MENSA* w 83,1% przypadków zaostrzeń astmy chorzy otrzymują zwiększone dawki OCS. Zgodnie z polskimi zaleceniami w przypadku wystąpienia zaostrzenia astmy chory powinien otrzymać 30-50 mg/dzień prednizonu przez 5 do 7 dni (*Nizankowska-Moglinicka2015*). W analizie założono, że chory w razie wystąpienia zaostrzenia otrzymuje maksymalną rekomendowaną dawkę prednizonu równą 50 mg dziennie przez 7 kolejnych dni. W poniższej tabeli przedstawiono koszt OCS stosowanych w leczeniu zaostrzenia.

Tabela 61. Koszt leków stosowanych w przypadku leczenia zaostrzenia astmy.

Substancja czynna	Koszt jednostkowy		Dawka dzienna	Czas stosowania	Koszt na zaostrzenie	
	PPP	PPP+P			PPP	PPP+P
Prednizon	0,044 zł/mg	0,084 zł	50 mg/dzień	7 dni	15,57 zł	29,55 zł

Przyjęto, że chory z zaostrzeniem astmy wymagającym podania zwiększonej dawki doustnych glikokortykosteroidów odbywa wizytę ambulatoryjną celem kontroli zaostrzenia oraz przypisania leku. Jako koszt pojedynczej wizyty ambulatoryjnej przyjęto koszt świadczenia specjalistycznego 1-go typu zgodnie z Zarządzeniem Nr 109/2015/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 grudnia 2014 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (NFZ/109/2015). W poniższej tabeli przedstawiono koszt wizyt ambulatoryjnych związanych z leczeniem zaostrzenia astmy wymagającego zastosowania zwiększonych dawek OCS.

Tabela 62. Koszt wizyt ambulatoryjnych związanych z leczeniem zaostrzenia astmy wymagającego zwiększenia dawek doustnych glikokortykosteroidów (NFZ 109/2015).

Nazwa i kod ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Wartość punktowa	Cena punktu	Koszt wizyty ambulatoryjnej
5.30.00.0000011 W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	9,40 zł*	32,90 zł

\* wartość punktu stanowi średnia wartość punktu w zakresie gruźlicy i chorób płuc w 2016 roku ustalona na podstawie Informatora o umowach NFZ (Rozdział 3.4).

W poniżej tabeli przedstawiono łączny koszt leczenia zaostrzenia astmy wymagającego zwiększenia doustnych glikokortykosteroidów.

Tabela 63. Łączny koszt leczenia zaostrzenia astmy wymagającego zwiększenia dawki OCS.

Kategoria kosztów	PPP	PPP+P
Koszt doustnych glikokortykosteroidów	15,57 zł	29,55 zł
Koszt wizyt ambulatoryjnych	32,90 zł	32,90 zł
Łączny koszt	48,48 zł	62,45 zł

Łączny koszt leczenia zaostrzenia astmy wymagającego zwiększenia dawki OCS wynosi 48,48 zł (PPP) oraz 62,45 zł (PPP+P).

Tabela 64. Średni koszt leczenia zaostrzenia astmy.

Rodzaj zaostrzenia			
Wymagające zwiększenia dawki doustnych glikokortykosteroidów			
Wymagające wizyty w SOR			
Wymagające hospitalizacji			
Średni koszt leczenia zaostrzenia astmy		270,03 zł	281,64 zł

Średni koszt leczenia zaostrzenia astmy wynosi 270,03 zł (PPP) i 281,64 (PPP+P).

Na potrzeby analizy wrażliwości oszacowano zakres zmienności średniego kosztu leczenia zaostrzeń. Ponieważ w przypadku hospitalizacji koszt leczenia jest określony stałą wartością wg wyceny JGP, w analizie wrażliwości uwzględniono jedynie pozostałe 2 typy zaostrzeń.

Tabela 65. Koszty leczenia zaostrzeń astmy – zakres zmienności.

Perspektywa	Wariant podstawowy	SE	Zakres zmienności		PSA
			Minimum	Maksimum	
Zaostrzenie wymagające podania OCS (PPP)		9,70 zł*	31,37 zł (2,5 percentyl rozkładu gamma)	69,25 zł 97,5 percentyl rozkładu gamma)	Rozkład gamma; alfa: 25,0; beta: 1,939;
Zaostrzenie wymagające podania OCS (PPP+P)		12,49 zł*	40,42 zł (2,5 percentyl rozkładu gamma)	89,21 zł 97,5 percentyl rozkładu gamma)	Rozkład gamma; alfa: 25,0; beta: 2,498;
Zaostrzenie wymagające wizyty w SOR (PPP/PPP+P)		45,55 zł*	147,40 zł (2,5 percentyl rozkładu gamma)	325,35 zł 97,5 percentyl rozkładu gamma)	Rozkład gamma; alfa: 25,0; beta: 9,111;

\* założenie zakresu zmienności z modelu centralnego GSK

W każdym z analizowanych w ramach analizy efektywności klinicznej badań dotyczących mepolizumabu średnia liczba klinicznie istotnych zaostrzeń przypadająca na 1 pacjenta na rok była znamienne niższa u chorych otrzymujących mepolizumab, niż u chorych otrzymujących placebo i wynosiła od 0,83 do 1,44 zdarzeń/pacjenta/rok w grupie mepolizumabu, oraz od 1,74 do 2,40 zdarzeń/pacjenta/rok w grupie placebo (AEK Nucala® 2016). Do oszacowania kosztów leczenia zaostrzeń astmy w podgrupie pacjentów otrzymujących leczenie standardowe i w podgrupie chorych leczonych lekami biologicznymi częstość klinicznie istotnych zaostrzeń astmy zaczerpnięto z badania MENSA. Klinicznie istotne zaostrzenia w próbie MENSA definiowano jako pogorszenie objawów astmy, które

wymagało zastosowania systemowych glikokortykosteroidów przez  $\geq 3$  dni, hospitalizacji lub wizyty w SOR – w badaniu tym zaznaczono, że obserwacja zaostrzeń była potwierdzona danymi z elektronicznego dzienniczka, prowadzonego przez pacjenta.

W przypadku omalizumabu ocenę klinicznie istotnych zaostrzeń astmy przedstawiono w badaniach *ETOPA*, *EXALT*, *Hanania 2011* i *INNOVATE* (główny punkt końcowy w dwóch ostatnich próbach). Podobnie jak w badaniach oceniających mepolizumab, klinicznie istotne zaostrzenia astmy definiowano jako zaostrzenia wymagające podania systemowych kortykosteroidów (przez  $\geq 3$  dni w *Hanania 2011*). W badaniu *Hanania 2011* podano przy tym, że w przypadku chorych już stosujących systemowe kortykosteroidy zaostrzenia astmy wymagały zwiększenia dziennej dawki prednizonu o przynajmniej 20 mg (lub równoważnej dawki innego OCS). W żadnym z badań nie sprecyzowano jednak, czy zaostrzenia potwierdzano dodatkowo danymi gromadzonymi przez chorych, nie podano także, czy mogły prowadzić do wizyty w oddziale ratunkowym lub hospitalizacji. Terapia mepolizumabem charakteryzowała się podobną częstością występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy w porównaniu do leczenia z udziałem omalizumabu, różnice pomiędzy rozpatrywanymi lekami nie były istotne statystycznie zarówno dla podskórnego, jak i dożylnego podania mepolizumabu, odpowiednio częstość względna 0,85 (95% CI: 0,61; 1,18) i 0,77 (95% CI: 0,52; 1,15) (*AEK Nucala® 2016*). W związku z powyższym w analizie przyjęto, że częstość zaostrzeń w podgrupie chorych leczonych omalizumabem będzie na tym samym poziomie co w populacji chorych otrzymujących mepolizumab.

W poniższej tabeli przedstawiono roczne koszty leczenia zaostrzeń astmy w populacji chorych z ciężką astmą otrzymujących leczenie standardowe oraz w populacji chorych otrzymujących leki biologiczne w skojarzeniu z leczeniem standardowym.

Tabela 66. Roczne koszty leczenia zaostrzeń astmy w przeliczeniu na pacjenta.

Stosowana terapia	Roczna częstość występowanie klinicznie istotnych zaostrzeń astmy	Koszt leczenia zaostrzenia astmy		Roczne koszty leczenia zaostrzeń astmy na pacjenta	
		PPP	PPP+P	PPP	PPP+P
SoC	1,74	270,03 zł	281,64 zł	470,90 zł	491,15 zł
SoC + leki biologiczne	0,88	270,03 zł	281,64 zł	236,84 zł	247,02 zł

Roczne koszty leczenia zaostrzeń astmy w przeliczeniu na pacjenta w populacji chorych z ciężką astmą otrzymujących leczenie standardowe wynoszą 470,90 zł (PPP) i 491,15 zł (PPP+P) oraz w populacji chorych otrzymujących uzupełniająco leki biologiczne w skojarzeniu z leczeniem standardowym wynoszą 236,84 zł (PPP) i 247,02 zł (PPP+P).

### 1.3.11.3. Koszt zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem leków biologicznych

Informacje na temat zdarzeń niepożądanych ogółem (AEs, z ang. *adverse event*) podano w badaniach *MENSA* i *SIRIUS*. W obu analizowanych badaniach nie stwierdzono istotnych różnic między grupami z interwencją a placebo w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem. Odsetek chorych z co najmniej jednym ciężkim AEs był we wszystkich badaniach mniejszy w grupie mepolizumabu porównaniu do grupy kontrolnej (1,4-13,1% vs 14,1-18,2%). Jednakże tylko dla grupy mepolizumabu podawanego dożylnie w próbie *MENSA* oraz podawanego podskórnie w badaniu *SIRIUS* obserwowane różnice były istotnie statystycznie, odpowiednio  $RR = 0,52$  (95%CI: 0,28; 0,96),  $p = 0,0359$  i  $RR = 0,08$  (95% CI: 0,01; 0,60),  $p = 0,0137$ . Poza tym należy zaznaczyć, że we wnioskowanym programie lekowym mepolizumab będzie podawany podskórnie, a w przypadku tego rodzaju podania nie wystąpiły różnice istotnie statystycznie między grupą kontrolną, a chorymi otrzymującymi mepolizumab. Z kolei w przypadku badania *SIRIUS* do najczęstszych ciężkich zdarzeń niepożądanych należały hospitalizacje z powodu zaostrzeń astmy (7 chorych w grupie placebo), których koszt został już uwzględniony w analizie (Rozdział 1.3.11.2). W związku z tym, że odsetek chorych z co najmniej jednym ciężkim AEs był we wszystkich badaniach mniejszy w grupie mepolizumabu oraz w większości z nich różnice między grupą kontrolną, a grupą otrzymującą mepolizumab nie były istotnie statystycznie, w analizie pominięto koszty leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych.

W badaniach *MENSA* stwierdzono znamienne różnice między populacją otrzymującą mepolizumab (dawkowanie podskórnie) a grupą kontrolną w odsetku pacjentów, u których wystąpiły reakcje w miejscu podania leku. W badaniu tym dla mepolizumabu w iniekcji podskórnej odnotowano prawie 3-krotnie wyższe ryzyko takich AEs względem standardowego leczenia przeciwastmatycznego,  $RR = 2,79$  (95%CI : 1,12; 6,92),  $p = 0,0270$ . Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leczenia uzupełniającego mepolizumabem w porównaniu do terapii dodanej omalizumabem występowały z podobną częstością. Jedyne istotne statystycznie różnice pomiędzy tymi schematami leczenia dotyczyły istotnie mniejszego ryzyka wystąpienia bólu gardła oraz zapalenia śluzówki nosa i gardła i zostały wykazane odpowiednio dla porównania mepolizumabu podawanego podskórnie lub dożylnie,  $RR = 0,10$  (95% CI: 0,01; 0,82), oraz mepolizumabu podawanego wyłącznie podskórnie,  $RR = 0,57$  (95% CI: 0,33; 0,99). Założono, że koszty leczenia tego typu działań niepożądanych związanych z leczeniem lekami biologicznymi są uwzględnione w kosztach związanych z realizacją leczenia chorych w ramach programu, w związku z czym również zostały pośrednio uwzględnione w niniejszej analizie.

#### 1.3.11.4. Koszt działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem doustnych glikokortykosteroidów (OCS).

Często w leczeniu najcięższych przypadków astmy opornej konieczne jest długotrwałe stosowanie terapii kortykosteroidami systemowymi. Potencjalne skutki uboczne takiej terapii to nadciśnienie tętnicze i zawał mięśnia sercowego (*Varas-Lorenzo 2007*), cukrzyca, zwiększone ryzyko zakażeń, otyłość, ścieńczenie skóry, łatwe powstawanie wylewów krwawych, osłabienie siły mięśniowej, osteoporoza, zaćma i choroba wrzodowa (*Nizankowska-Mogilnicka 2015*).

Na podstawie przeglądu *Manson 2009* w analizie uwzględniono koszty zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem OCS, których ryzyko wystąpienia względem grupy placebo było większe ( $RR > 1$ ) tj. zawału mięśnia sercowego, cukrzycy, osteoporozy, zaćmy i choroby wrzodowej. Pomimo zwiększonego ryzyka występowania chłoniaków innych niż Hodgkina (z ang. *non-Hodgkin limfoma*) wśród chorych otrzymujących OCS względem placebo, nie zostały one uwzględnione w analizie ze względu na bardzo niską częstość występowania (*Manson 2009*).

##### 1.3.11.4.1. Cukrzyca

Najnowsze dane dotyczące kosztów leczenia cukrzycy w Polsce zidentyfikowano na plakacie *Garbacka 2014* oraz w raportach „Cukrzyca, ukryta pandemia” z 2013 i 2014 roku (*Novo Nordisk 2013, Novo Nordisk 2014*).

Do oszacowania kosztów leczenia cukrzycy wykorzystano opracowania „Raport. Cukrzyca, ukryta pandemia” z 2013 i 2014 roku (*Novo Nordisk 2014*). Wybór źródła danych wynikał z następujących przesłanek:

- opracowania są najbardziej aktualną ocenę kosztów cukrzycy w Polsce (2013-2014 r.), i – w odróżnieniu od starszych badań – w znacznym stopniu odzwierciedla aktualną sytuację refundacyjną wynikającą z wprowadzenia Ustawy refundacyjnej;
- w analizie jasno wyróżniono perspektywę płatnika publicznego;
- analiza kosztów bezpośrednich była kompleksowa i obejmowała wszystkie istotne kategorie kosztów leczenia cukrzycy (leki, paski, świadczenia z zakresu POZ i AOS, hospitalizacje).

Nie wykorzystano danych z pracy *Garbacka 2014*, ponieważ nie zostały w niej przedstawione szczegóły oszacowania, a otrzymany koszt leczenia cukrzycy wydaje się zawyżony (6 166,42 zł), co może sugerować uwzględnienie w nim kosztów leczenia powikłań cukrzycy.

Koszty oszacowane w badaniu *Novo Nordisk 2014* wg stanu na 2013 rok zaktualizowano na stan obecny przy użyciu indeksu cen towarów i usług konsumpcyjnych CPI (z ang. *Consumer Price Index*).



Informację o CPI zaczerpnięto z opracowań Głównego Urzędu Statystycznego, publikowanych na stronie internetowej (*GUS CPI 2016*). Skumulowany wskaźnik inflacji w latach 2013-2015 wyniósł -0,01%.

Koszty w populacji przeliczono na roczne koszty leczenia jednego chorego, przyjmując szacowaną liczbę Polaków korzystających z systemu państwowej opieki zdrowotnej ze wskazaniem cukrzycy równą 1 817 935 pacjentów z cukrzycą (*Novo Nordisk 2013*).

Tabela 67. Koszty leczenia cukrzycy w Polsce (na podst. *Novo Nordisk 2013, Novo Nordisk 2014*).

Parametr	Wartość
Koszty leczenia cukrzycy w 2013 roku	1 800 095 808 zł
Liczba chorych na cukrzycę w 2013 roku	1 817 935
Roczny koszt leczenia cukrzycy / 1 chorego z cukrzycą w 2013 roku	990,19 zł
Skumulowany wskaźnik inflacji w latach 2013-2015	-0,01%.
Roczny koszt leczenia cukrzycy / 1 chorego z cukrzycą w 2015 roku	990,11 zł

Obliczony na tej podstawie roczny koszt leczenia cukrzycy u jednego chorego wynosi 990,11 zł.

#### 1.3.11.4.2. Złamanie osteoporotyczne

Najnowsze dane dotyczące kosztów leczenia osteoporozy w Polsce zidentyfikowano w pracy *Garbacka 2014* oraz w raporcie z 2015 roku „Osteoporoza - cicha epidemia w Polsce” (*Czerwiński 2015*).

Ostatecznie koszt leczenia pacjenta z osteoporozą oszacowano na podstawie danych z raportu „Osteoporoza – cicha epidemia w Polsce” ze względu na następujące argumenty:

- opracowanie zostało przygotowane przez Europejską Fundację Osteoporozy i Chorób Mięśniowo-Szkieletowych oraz Polskie Towarzystwo Ortopedyczne i Traumatologiczne, co sugeruje wysoką wiarygodność i jakość przedstawionych danych;
- w opracowaniu przedstawiono zbiorcze dane dotyczące złamań osteoporotycznych, a nie jak w przypadku pracy *Garbacka 2014* wybranego rodzaju złamania (złamanie kości biodrowej);
- uwzględnione w pracy *Czerwiński 2015* informacje pozwoliły oszacować średni koszt leczenia złamania osteoporotycznego w przeliczeniu na pacjenta.

Na podstawie liczby osób ze złamaniem osteoporotycznym oraz całkowitego kosztu ich leczenia w Polsce w 2011 roku oszacowano średni koszt leczenia osteoporozy na pacjenta. Następnie oszacowane koszty zaktualizowano na stan obecny przy użyciu indeksu cen towarów i usług konsumpcyj-

nych CPI. Informację o CPI zaczerpnięto z opracowań Głównego Urzędu Statystycznego, publikowanych na stronie internetowej (*GUS CPI 2016*). Skumulowany wskaźnik inflacji w latach 2011-2015 wyniósł 8,2%.

Tabela 68. Koszty leczenia osteoporozy w Polsce (na podst. Czerwiński 2015).

Parametr	Wartość
Koszty leczenia złamań w 2011 roku	2 966 896 000 zł
Liczba chorych ze złamaniem osteoporotycznym w 2010 r.	2 710 000
Roczny koszt leczenia osteoporozy / 1 chorego z osteoporozą w 2011 roku	1 094,79 zł
Skumulowany wskaźnik inflacji w latach 2011-2015	8,2%
Roczny koszt leczenia osteoporozy / 1 chorego z osteoporozą w 2015 roku	1 184,02 zł

Obliczony na tej podstawie roczny koszt leczenia osteoporozy u jednego chorego wynosi 1 184,02 zł.

#### 1.3.11.4.3. Zawał serca

Koszt leczenia zawału serca w Polsce oszacowano na podstawie raportu „Występowanie, leczenie i prewencja wtórna zawałów serca w Polsce” (*AMI-PL Group 2014*). Dane zawarte w raporcie zostały opracowane w oparciu o Narodową Bazę Danych Zawałów Serca AMI-PL 2009-2012 przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny we współpracy ze Śląskim Uniwersytetem Medycznym, Gdańskim Uniwersytetem Medycznym oraz Warszawskim Uniwersytetem Medycznym. Przedstawiono analiza została wykonana na podstawie danych o wszystkich indywidualnych przypadkach hospitalizacji (N = 311 813) z powodu ostrego zawału serca [ICD-10: I21-I22] (ICD-10 - ang. *International Classification of Diseases*, Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób) oraz rehospitalizacjach i zgonach w latach 2009-2012 z Narodowego Funduszu Zdrowia w Warszawie, oraz dzięki integracji danych rutynowo zbieranych przez GUS, MSWiA, ZUS, NIZP-PZH i pozyskanym ze Światowej Organizacji Zdrowia (z ang. *World Health Organization*, WHO).

Z danych NFZ wynika, że koszty płatnika związane z leczeniem chorych na zawał serca w 2009 roku wyniosły 1,3 mln zł w pierwszym roku oraz 1,54 mln zł w ciągu 3 lat. Powyższe wyniki sugerują, że najwyższe koszty związane z leczeniem zawału serca występują w pierwszych 12 miesiącach od jego wystąpienia. W związku z tym w celu oszacowania średnich kosztów leczenia zawału serca należało uwzględnić dane kosztowe z dłuższego niż rok okresu obserwacji po wystąpieniu zawału, tak by otrzymany koszt nie był zawyżony. Z tego względu za podstawę do oszacowania średnich kosztów leczenia zawałów w Polsce posłużyły łączne koszty leczenia zawałów serca w ciągu 3 lat od jego wystąpienia (począwszy od 2009 roku). Następnie w oparciu o dane NFZ o wszystkich 75 054 indywidu-

alnych przypadkach hospitalizacji z powodu ostrego zawału serca w roku 2009 oszacowano średni roczny koszt leczenia pacjenta z zawałem serca. Następnie oszacowane koszty zaktualizowano na stan obecny przy użyciu indeksu cen towarów i usług konsumpcyjnych CPI), który w latach 2009-2015 wyniósł 14,8% (GUS CPI 2016).

Tabela 69. Koszty leczenia zawału serca w Polsce (na podst. AMI-PL Group 2014).

Parametr	Wartość
Koszty leczenia zawału serca 36 miesięcy po wypisie w 2009 r.	1 537 203 248zł
Średni roczny koszt leczenia zawału w 2009 r.	512 401 082 zł
Liczba chorych ze zawałem serca w 2009 r.	75 054
Średni roczny koszt leczenia zawału serca / 1 chorego z zawałem serca w 2009 r.	6 827,10 zł
Skumulowany wskaźnik inflacji w latach 2011-2015 r.	14,8%
Średni roczny koszt leczenia zawału serca / 1 chorego z zawałem serca w 2015 r.	7 840,65 zł

Obliczony na tej podstawie roczny koszt leczenia zawału serca u jednego chorego wynosi 7 840,65 zł.

#### 1.3.11.4.4. Zaćma

Dane dotyczące kosztów leczenia zaćmy w Polsce zidentyfikowano w pracy *Garbacka 2014*. Autorzy opracowania wskazują, że na podstawie polskich danych kosztowych koszt leczenia zaćmy wynosi 2 659,43 zł w przeliczeniu na pacjenta.

Z kolei zgodnie z wyceną grupy koszt świadczeń związanych z leczeniem zaćmy w wynosi od 2 236,00 zł do 2 756,00 zł („B 18 Usunięcie zaćmy powikłanej z jednoczesnym wszczepieniem soczewki” lub „B19 Usunięcie zaćmy niepowikłanej z jednoczesnym wszczepieniem soczewki” z katalogu grup na podstawie NFZ 110/2015). W związku z czym przyjęcie średniej wartości z badania *Garbacka 2014*, wynoszącej 2 659,43 zł wydaje się być uzasadnione. Koszt leczenia zaćmy z badania *Garbacka 2014* zaktualizowano na stan obecny przy użyciu indeksu cen towarów i usług konsumpcyjnych CPI. Skumulowany wskaźnik inflacji w latach 2014-2015 wyniósł -0,9%.

Tabela 70. Koszty leczenia zaćmy w Polsce (na podst. *Garbacka 2014*).

Parametr	Wartość
Koszt leczenia zaćmy / 1 chorego z zaćmą w 2014 r.	2 659,43 zł
Skumulowany wskaźnik inflacji w latach 2014-2015 r.	-0,9%

Parametr	Wartość
Koszt leczenia zaćmy / 1 chorego z zaćmą w 2015 r.	2 635,50 zł

Koszt leczenia zaćmy u jednego chorego wynosi 2 635,50 zł.

#### 1.3.11.4.5. Choroba wrzodowa

Koszt leczenia choroby wrzodowej przyjęto na poziomie kosztu świadczenia „F16 Choroby żołądka i dwunastnicy ” z katalogu grup na podstawie Zarządzenia Nr 110/2015/BP Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2015 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne (NFZ 110/2015). W poniższej tabeli zaprezentowano sposób obliczenia kosztu leczenia choroby wrzodowej.

Tabela 71. Koszty leczenia choroby wrzodowej w Polsce (NFZ 110/2015).

Kod i nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Wycena punktu	Wycena świadczenia
5.51.01.0006016 F16 Choroby żołądka i dwunastnicy	37	52 zł	1 924,00 zł

Koszt leczenia choroby wrzodowej u jednego chorego wynosi 1 924,00 zł.

#### 1.3.11.4.6. Podsumowanie i zakresy zmienności kosztów powikłań terapii OCS

Na potrzeby analizy wrażliwości oszacowano zakres zmienności średniego kosztu leczenia zaostrzeń. Ponieważ w przypadku leczenia choroby wrzodowej koszt leczenia jest określony stałą wartością wg wyceny JGP, w analizie wrażliwości uwzględniono jedynie pozostałe 4 typy powikłań.

Tabela 72. Koszty leczenia powikłań przewlekłej terapii OCS (PPP/PPP+P) – zakres zmienności.

Perspektywa	Wariant podstawowy	SE	Zakres zmienności		PSA
			Minimum	Maksimum	
Zaćma	2 659,43 zł	531,89 zł*	1 721,04 zł (2,5 percentyl rozkładu gamma)	3 798,74 zł (97,5 percentyl rozkładu gamma)	Rozkład gamma; alfa: 25,0; beta: 106,38;
Zawał serca	7 840,65 zł	1 568,13 zł*	5 074,06 zł (2,5 percentyl rozkładu gamma)	11 199,62 zł (97,5 percentyl rozkładu gamma)	Rozkład gamma; alfa: 25,0; beta: 313,63;
Choroba wrzodowa	1 924,00 zł	-	-	-	-
Osteoporoza (złamanie)	1 184,02 zł	236,80 zł*	766,24 zł (2,5 percentyl rozkładu gamma)	1 691,26 zł (97,5 percentyl rozkładu gamma)	Rozkład gamma; alfa: 25,0; beta: 47,36;

Perspektywa	Wariant podstawowy	SE	Zakres zmienności		PSA
			Minimum	Maksimum	
Cukrzyca (niepowikłana)	990,11 zł	198,02 zł*	640,75 zł (2,5 percentyl rozkładu gamma)	1 414,28 zł (97,5 percentyl rozkładu gamma)	Rozkład gamma; alfa: 25,0; beta: 39,60;

\* założenie zakresu zmienności z modelu centralnego GSK ±20%.

Przyjęte w modelu koszty leczenia poszczególnych typów powikłań przewlekłej terapii OCS wynoszą: 2 659,43 zł (zaćma), 7 840,65 zł (zawał serca), 1 924,00 zł (choroba wrzodowa), 1 184,02 zł (osteoporoza ze złamaniem) i 990,11 zł (cukrzyca niepowikłana).

### 1.3.12. Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej

Poniżej zamieszczono tabelaryczne zestawienie wartości parametrów modelu, na podstawie których dokonano obliczeń w analizie podstawowej kosztów-użyteczności.

Tabela 73. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej.

Parametr i źródło danych	Wartość w analizie podstawowej	
<b>Wiek wyjściowy kohorty i % kobiet</b> ( <i>Jahnz-Różyk 2014</i> ) (Rozdział 1.3.8)	45,5 lat; 61,9% kobiet;	
<b>% otrzymujących przewlekle OCS</b> ( <i>Panek 2016</i> ) (Rozdział 1.3.8)	54/84 = 64,3%;	
<b>% spełniających kryterium redukcji częstości zaostrzeń</b> ( <i>MENSA</i> , dane niepublikowane) (Rozdział 1.3.9.1)	██████████	
<b>% spełniających kryterium redukcji dawki OCS</b> ( <i>SIRIUS</i> ) (Rozdział 1.3.9.1)	37/69 = 53,6%;	
<b>% spełniających łącznie kryteria kontynuacji leczenia poza 24 tydz.</b> ( <i>MENSA, SIRIUS</i> ) (Rozdział 1.3.9.1)	██████████	
<b>Częstości klinicznie istotnych zaostrzeń astmy</b> ( <i>MENSA, SIRIUS</i> ) (Rozdział 1.3.9.2)	przed oceną skuteczności Mepo	0,8771/pacjent/rok;
	kontynuujący Mepo	██████████
	SoC	1,7439/pacjent/rok;
<b>Rozkład typów zaostrzeń</b> ( <i>MENSA</i> , dane niepublikowane) (Rozdział 1.3.9.3)	██████████	██████████
	██████████	██████████
	██████████	██████████
<b>Zakończenie udziału w programie lekowym</b> ( <i>COSMOS</i> ) (Rozdział 1.3.9.4)	66/651 = 10,1%;	

Parametr i źródło danych		Wartość w analizie podstawowej
<b>Roczna śmiertelność związana z astmą</b> (Watson 2007 i de Vries 2011, z korektą +15%) (Rozdział 1.3.9.5.1)		wiek: 17-44: 0,27%; wiek: 45+: 1,74%;
<b>Roczna śmiertelność ogólna</b> (GUS 2014) (Rozdział 1.3.9.5.2)		Zmienna tabelaryczna
<b>Użyteczność</b> (MENSA, dane niepublikowane) (Rozdział 1.3.10.2)	przed oceną skuteczności Mepo	0,796;
	kontynuujący Mepo	0,806;
	SoC	0,738;
<b>Utrata użyteczności w związku z wystąpieniem zaostrzeń</b> (Lloyd 2007) (Rozdział 1.3.10.2)	wymagające zastosowania SoC	-0,10;
	wymagające wizyty w SOR	-0,20;
	wymagające hospitalizacji	-0,20;
<b>Okres naliczania utraty użyteczności związanej z wystąpieniem zaostrzeń</b> (MENSA, dane niepublikowane) (Rozdział 1.3.10.2)	wymagające zastosowania SoC	12,68 dni;
	wymagające wizyty w SOR	10,41 dni;
	wymagające hospitalizacji	20,70 dni;
<b>Utrata użyteczności w związku z wystąpieniem powikłań terapii OCS</b> (Sullivan 2011) (Rozdział 1.3.10.2)	zaćma	-0,0271/cykl;
	zawał serca	-0,0557/cykl;
	choroba wrzodowa	-0,0552/cykl;
	osteoporoza (złamania)	-0,0418/cykl;
	cukrzyca (niepowikłana)	-0,0621/cykl;
<b>Cena jednostkowa omalizumabu</b> (Rozdział 1.3.11.1.3)		PPP/PPP+P: 10,39 zł/mg
<b>Koszt jednostkowy substancji czynnych stosowanych w ramach SoC</b> (Rozdział 1.3.11.1.2)	Prednizon	PPP: 0,044 zł/mg PPP+P: 0,084 zł/mg
	Beklametazon	PPP: 0,001 zł/μg PPP+P: 0,001 zł/μg
	Formoterol	PPP: 0,077 zł/μg PPP+P: 0,085 zł/μg
	Salbutamol	PPP: 0,001 zł/μg PPP+P: 0,001 zł/μg
	Ipratropii bromidum	PPP: 0,087 zł/dawka PPP+P: 0,122 zł/dawka
	Montelukast	PPP: 0,070 zł/mg PPP+P: 0,109 zł/mg
	Teofilina	PPP: 0,0005 zł/mg

Parametr i źródło danych	Wartość w analizie podstawowej	
	PPP+P: 0,001 zł/mg	
<b>Wycena punktowa świadczeń związanych z realizacją programu lekowego</b> (Rozdział 1.3.11.1.1)	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (NFZ 10/2016)	9 pkt
	diagnostyka w programie leczenia ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem (NFZ 10/2016)	18,21 pkt
	kwalifikacja i weryfikacja leczenia ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (NFZ 10/2016)	6,25 pkt
<b>Wycena punktowa świadczenia: W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu</b> (NFZ 109/2015) (Rozdział 1.3.11.1.2)	3,5 pkt	
<b>Zużycie mepolizumabu na cykl</b> (Rozdział 1.3.11.1.1)	100,00 mg	
<b>Zużycie omalizumabu na cykl</b> (Jahnz-Różyk 20414) (Rozdział 1.3.11.1.3.1)	524,48 mg	
<b>Redukcja dawki OCS w skojarzeniu z mepolizumabem</b> (Rozdział 1.3.11.1.2)	83,0%	
<b>Redukcja dawki OCS w skojarzeniu z omalizumabem</b> (Rozdział 1.3.11.1.2)	7,72 mg/dzień	
<b>Dawka dzienna leków stosowanych w ramach SoC</b> (Rozdział 1.3.11.1.2)	Prednizon (Jahnz-Różyk 2014)	12,6 mg/dzień
	Beklametazon (Jahnz-Różyk 2014)	3 070,0 µg/dzień
	Formoterol (Niżankowska-Mogilnicka 2015)	54,0 µg/dzień
	Salbutamol (Niżankowska-Mogilnicka 2015)	800,0 µg/dzień
	Ipratropii bromidum (ChPL Atrovent N)	8,0 dawek/dzień
	Montelukast (Niżankowska-Mogilnicka 2015)	10,0 mg/dzień
	Teofilina (Niżankowska-Mogilnicka 2015)	700,0 mg/dzień
<b>Udziały poszczególnych terapii stosowanych w ramach SoC</b> (Panek 2016) (Rozdział 1.3.11.1.2)	OCS	64,29%
	ICS w dawce > 1 000 µg/dzień	100%
	LABA	94,05%
	SABA	89,29%
	SAMA	27,38%
	LAMA	11,90%
	LTRa	55,95%
	Metyloksantyny (teofilina)	28,57%

Parametr i źródło danych		Wartość w analizie podstawowej
<b>Liczba podań omalizumabu</b> (założenie) (Rozdział 1.3.11.1.3)		1,5/cykl;
<b>Czas leczenia mepolizumabem w programie</b> (APD Nucala® 2016) (Rozdział 1.3.3)		brak górnej granicy
<b>Perspektywa</b> (AOTMiT 2010, MZ 02/04/2012) (Rozdział 1.3.3)		płatnika publicznego (PPP); wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P);
<b>Roczna stopa dyskontowania</b> (AOT- MiT 2010, MZ 02/04/2012) (Rozdział 1.3.5)	Koszty	5,0%;
	Wyniki	3,5%;
<b>Horyzont czasowy</b> (AOTMiT 2010) (Rozdział 1.3.4)		dożywotni

Szczegóły dotyczące źródeł danych i metodyki oszacowań poszczególnych parametrów przedstawiono w Rozdziale 1.3

### 1.3.13. Walidacja modelu

#### 1.3.13.1. Walidacja wewnętrzna

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).

Szczegółowe wyniki analizy scenariuszy w ramach walidacji wewnętrznej przedstawiono w załączniku 3.2.

Model farmakoekonomiczny wykorzystany w niniejszej analizie został wcześniej zwalidowany w związku ze złożeniem dokumentacji dla leku Nucala® do agencji NICE. Wyniki weryfikacji modelu i jego założeń przez NICE nie są jeszcze dostępne.

Główny element walidacji wewnętrznej stanowiła deterministyczna 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 AW 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 prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego;
- zwiększenie (redukcja) użyteczności stanów zdrowotnych prowadziła do zwiększenia (zmniejszenia) efektu zdrowotnego (QALY);
- założenie pośredniego horyzontu czasowego prowadziło do zmniejszenia całkowitych kosztów i efektów;
- założenie wyższej (niższej) od podstawowej stopy dyskontowania kosztu (efektu) prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) całkowitego kosztu (efektu zdrowotnego);
- w wariantach AW 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 1.6.

#### **1.3.13.2. 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 mepolizumabu we wskazaniu do leczenia chorych z ciężką astmą eozynofilową. Wyniki przeglądu przedstawiono w Rozdziale 1.4, a próbę odniesienia do wyników niniejszej analizy – w Rozdziale 1.7.

#### **1.3.13.3. Walidacja zewnętrzna**

Walidację zewnętrzną modelu zaplanowano w celu oceny zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, w szczególności w kontekście oceny przeżycia chorych z ciężką astmą. Jednakże nie odnaleziono opracowań dla populacji o charakterystyce zbliżonej do chorych rozpatrywanych w niniejszej analizie. Jedyna możliwość walidacji zewnętrznej modelu obejmuje porównanie z wynikami modelowania w ramieniu SoC w analizach dla omalizumabu ocenianych przez NICE (NICE TA278). Dla porównania wybrano model przygotowany przez Zespół Oceniający (*York Economic Assessment*).

Tabela 74. Zestawienie wyników dla grupy SoC w modelu ekonomicznym Mepo vs model dla Oma (NICE TA278).

Parametr	Ramię leczenia	Projekcja modelu ekonomicznego	NICE TA278
Średni efekt [QALY]	SoC	9,48	13,66

Wynik dla terapii SoC uzyskany w modelu dla omalizumabu jest wyraźnie wyższy, niż analogiczny wynik w modelu dla mepolizumabu. Ponieważ, oba leki biologiczne wykazują zbliżoną skuteczność, obserwowana różnica oznacza, że prawdopodobnie założenia przyjęte dla leku Nucale w warunkach polskich są bardziej konserwatywne.

## 1.4. Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

### 1.4.1. Metodyka

#### 1.4.1.1. Cel

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

#### 1.4.1.2. Wyszukiwanie danych źródłowych

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

#### 1.4.1.3. Źródła danych wtórnych

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono 4 kwietnia 2016 roku zgodnie z wytycznymi AOTMiT, w bazie informacji medycznych *Embase, Pubmed, Cochrane Library NHS Economic Evaluation Database* oraz *Cochrane Library Health Technology Assessment Database*.

Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

*Tabela 75. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla mepolizumabu– Embase.*

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	'economic review' OR 'economic analysis' OR 'cost analysis'/exp OR 'cost analysis' OR 'cost effectiveness'/exp OR 'cost effectiveness' OR 'pharmacoeconomic' OR 'cost minimization'/exp OR 'cost minimization' OR 'cost utility'/exp OR 'cost utility' OR cma OR 'cea'/exp OR cea OR cua OR cma OR 'economic' OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti	893 858
#2	mepolizumab OR nucala	1 099
#3	#1 AND #2 AND [embase]/lim	62
Data przeszukania: 4 kwiecień 2016 rok		

Tabela 76. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla mepolizumabu – Pubmed.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	"economic review" OR "economic analysis" OR "cost analysis" OR "cost effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost utility" OR "cea" OR "cma" OR "cua") OR "economic") OR "cost") OR "costs"	627 788
#2	nucala OR mepolizumab	216
#3	#1 AND #2	5
Data przeszukania: 4 kwiecień 2016 rok		

Tabela 77. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla mepolizumabu – Cochrane Library

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	Nucala in Technology Assessments and Economic Evaluations	0
#2	Mepolizumab in Technology Assessments and Economic Evaluations	2
Data przeszukania: 4 kwiecień 2016 rok		

W wyniku wyszukiwania w bazie medycznej zidentyfikowano łącznie 69 publikacji, które zostały podane analizie.

#### 1.4.1.4. Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia badań:

- Populacja: pacjenci z ciężką astmą;
- Interwencja: mepolizumab;
- Komparator: dowolny;
- Metodyka: raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych. Do analizy włączano publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim.

Kryteria wyłączenia badań:

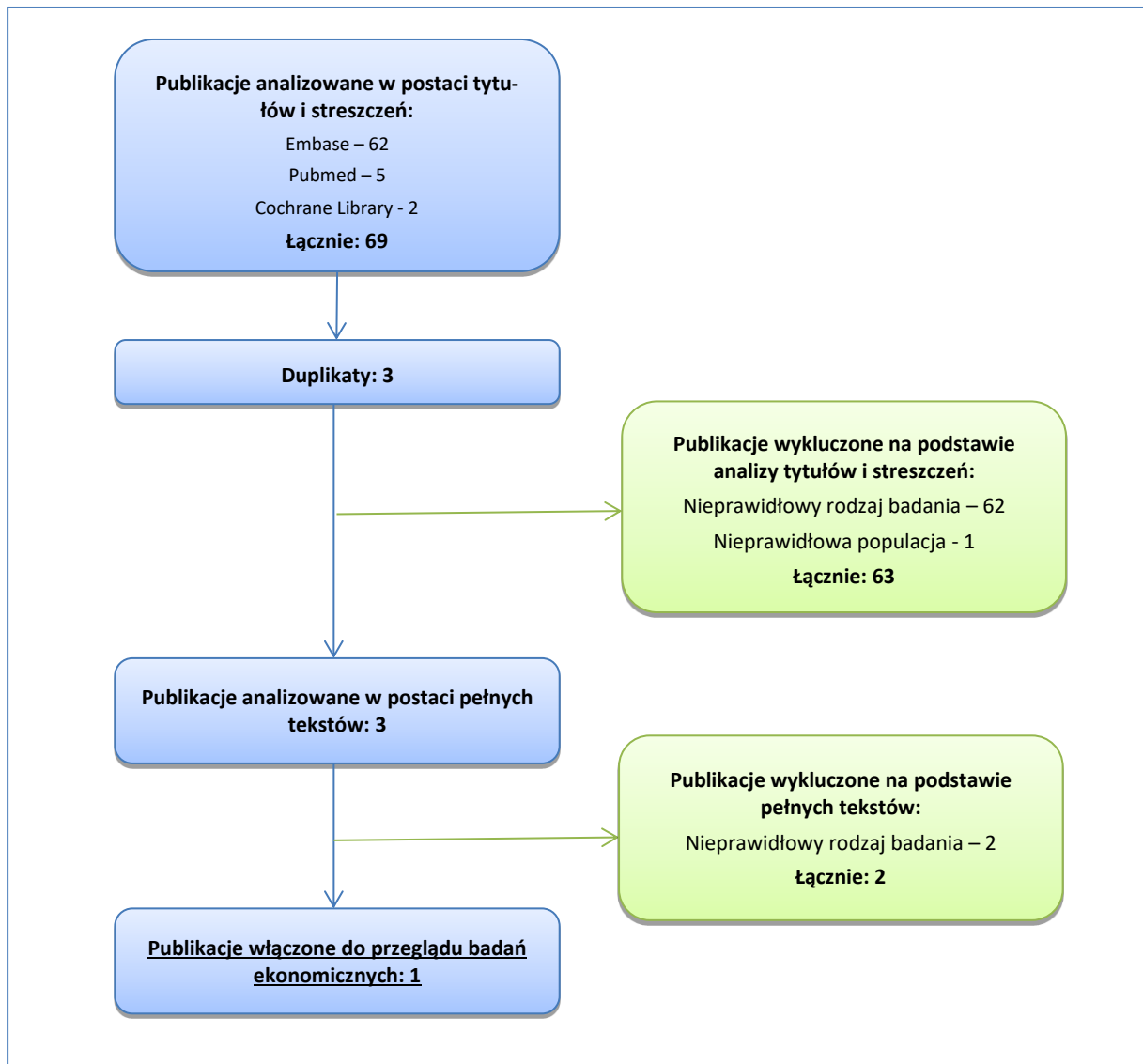
- Populacja: inna niż określona w kryteriach włączania badań;
- Interwencja: inna niż określona w kryteriach włączania badań;
- Metodyka: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia.

### 1.4.2. Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bibliograficznych z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 69 publikacji. Doniesienia naukowe były wstępnie analizowane na poziomie tytułów i abstraktów, a następnie na podstawie pełnych tekstów.

Na zamieszczonym poniżej diagramie przedstawiono kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 5. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań ekonomicznych.



W wyniku przeprowadzonego w dniu 4 kwietnia 2016 roku wyszukiwania do przeglądu badań ekonomicznych włączono 1 publikację, *Bogart 2015* opublikowaną w postaci abstraktu konferencyjnego.

Główne założenia oraz wyniki abstraktu konferencyjnego *Bogart 2015* przedstawiono w formie tabelarycznej.

Tabela 78. Charakterystyka metodyki i wyników badań włączonych do przeglądu badań ekonomicznych.

Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
<i>Bogart 2015</i>			
Stany Zjednoczone	<p>Populacja: pacjenci z ciężką oporną na leczenie astmą z odpowiedzią na terapię lekami biologicznymi;</p> <p>Sposób modelowania: drzewo decyzyjne;</p> <p>Typ analizy: CEA;</p> <p>Perspektywa: płatnika publicznego;</p> <p>Horyzont: 10 lat;</p> <p>Dyskontowanie: bd.</p>	<p>Mepolizumab (bez termoplastyki oskrzeli)</p> <p>vs</p> <p>Omalizumab (bez termoplastyki oskrzeli)</p>	<p>Terapia mepolizumabem bez zastosowania termoplastyki oskrzeli jest najbardziej kosztowo efektywną terapią w populacji chorych z odpowiedzią na leczenie biologiczne</p> <p><u>Koszt na pacjenta:</u> 116 776\$</p> <p><u>ΔQALY:</u> 5,46</p> <p><u>ICER:</u> 21 388</p>

Badanie *Bogart 2015* opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego miało na celu ocenę kosztowej efektywności zastosowania zabiegu termoplastyki oskrzeli w populacji chorych z ciężką astmą z perspektywy płatnika publicznego w Stanach Zjednoczonych. W wyniku analizy kosztów-efektywności wykazano, że w populacji chorych z ciężką astmą z odpowiedzią na leczenie biologiczne zastosowanie termoplastyki oskrzeli nie jest kosztowo efektywne. Jednocześnie ustalono, że w tej populacji terapia mepolizumabem bez zastosowania termoplastyki oskrzeli jest najbardziej kosztowo efektywna w porównaniu z omalizumabem.

### 1.4.3. Wyszukiwanie uzupełniające

Uzupełniająco systematyczny przegląd badań ekonomicznych w bazach medycznych wykonano szybki przegląd zasobów Internetu (*google.com*) i internetowych serwisów agencji HTA.

W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu Nucala w leczeniu pacjentów chorych na ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (*APD Nucala® 2016*):

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*,
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*,
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*,
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*,
- *Haute Autorité de Santé (HAS)*,
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*,

- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC).*

Nie zidentyfikowano żadnej analizy ekonomicznej dotyczącej terapii mepolizumabem na stronach wymienianych agencji, z wyjątkiem NICE, gdzie znaleziono wstępną opinię ekspertów dotyczącą finansowania mepolizumabu zawierającą wyniki badania ekonomicznego (*GID-TAG519b*). Analiza ekonomiczna *GID-TAG519b* została wykonana dla trzech podgrup chorych na ciężką astmę eozynofilową, scharakteryzowanych w poniższej tabeli.

*Tabela 79. Charakterystyka populacji w badaniu ekonomicznym GID-TAG519b (mepolizumab vs SoC).*

	Kryteria	Zmodyfikowana ITT	Proponowana populacja	Populacja ograniczona	Populacja zaproponowana przez ERG	
LUB	liczba eozynofili we krwi $\geq 300$ komórek/ $\mu$ l w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do leczenia	✓	-	-	-	
	liczba eozynofili we krwi na poziomie $\geq 150$ komórek/ $\mu$ l na wizycie kwalifikacyjnej	✓	✓	✓	✓	
<b>ORAZ</b>						
LUB	Mniej niż 4 zaostrzenia astmy	Brak otrzymywania systemowych glikokortykosteroidów	✓	×	×	
		Otrzymywanie systemowych glikokortykosteroidów	✓	✓	×	
	4 lub więcej zaostrzeń astmy	Brak otrzymywania systemowych glikokortykosteroidów	✓	✓	✓	×
		Otrzymywanie systemowych glikokortykosteroidów	✓	✓	✓	×

ERG evidence review group;

- ✓ włączona;
- × wyłączona;
- nierozważana.

Celem analizy ekonomicznej była ocena kosztowej efektywności mepolizumabu w porównaniu z SoC dla populacji scharakteryzowanych w powyższej tabeli oraz w porównaniu z omalizumabem we wspólnej zmodyfikowanej populacji ITT (chorzy z jednocześnie alergicznym i eozynofilowym fenotypem astmy ciężkiej). W analizie zastosowano model Markowa w dożywotnim horyzoncie czasowym, długość cyklu wynosiła 28 dni. Zastosowano dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych na poziomie 3,5%. Koszty uwzględnione w analizie zostały oszacowane z perspektywy płatnika publicznego (z ang. *NHS and social services*). W modelu wyróżniono 4 stany (leczenie przed oceną kryteriów kontynuacji terapii, leczenie po ocenie kryteriów kontynuacji terapii, zakończenie leczenia, zgon). W każdym ze stanów (z wyjątkiem stanu „zgon”) u pacjenta może wystąpić jeden z trzech typów zaostrzeń astmy: zaostrzenie wymagające zwiększenia dawki systemowych glikokortykosteroidów, hospitalizacji lub wizyty na SOR. W poniższej tabeli przedstawiono główne założenia i główne wyniki analizy kosztów efektywności przedstawionej w dokumencie *GID-TAG519b*.

Tabela 80. Charakterystyka metodyki i wyników badań włączonych do przeglądu badań ekonomicznych – GID-TAG519b.

Metodyka	Populacja <sup>^</sup>	mepolizumab + SoC vs SoC	
		Wyniki wnioskodawcy	Wyniki ERG
<p><u>Kraj:</u> Wielka Brytania</p> <p><u>Populacja:</u> chorzy z ciężką astmą eozynofilową</p> <p><u>Sposób modelowania:</u> model Markowa;</p> <p><u>Typ analizy:</u> CEA;</p> <p><u>Perspektywa:</u> płatnika publicznego;</p> <p><u>Horyzont:</u> dożywności;</p> <p><u>Dyskontowanie:</u> 3,5%</p>	Zmodyfikowana ITT <sup>^</sup>	<p>Wyniki analizy deterministycznej:</p> <p>ICER: 31 659 £/QALY</p> <p>Wyniki analizy probabilistyczne:</p> <p>ICER: 31 692 £/QALY</p>	<p>Wyniki analizy probabilistyczne<sup>^^</sup>:</p> <p>ICER: 72 596 £/QALY</p>
	Proponowana populacja <sup>^</sup>	<p>Wyniki analizy deterministycznej:</p> <p>ICER: 19 526 £/QALY</p> <p>Wyniki analizy probabilistyczne:</p> <p>ICER: 19 511 £/QALY</p>	<p>Wyniki analizy probabilistyczne<sup>^^</sup>:</p> <p>ICER: 35 440 £/QALY</p>
	Populacja ograniczona <sup>^</sup>	<p>Wyniki analizy deterministycznej:</p> <p>ICER: 15 394 £/QALY</p> <p>Wyniki analizy probabilistyczne:</p> <p>ICER: 15 478 £/QALY</p>	<p>Wyniki analizy probabilistyczne<sup>^^</sup>:</p> <p>ICER: 33 520 £/QALY</p>
	Populacja zaproponowana przez ERG <sup>^</sup>	Nd.	<p>Wyniki analizy deterministycznej:</p> <p>ICER: 78 716 £/QALY</p>
	Zmodyfikowana ITT <sup>^</sup> , podgrupa chorych jednocześnie kwalifikujących się do omalizumabu i mepolizumabu	Nd.	<p>ICER: 73 537 £/QALY</p>

<sup>^</sup> Tabela 79.

<sup>^^</sup> po modyfikacji 5 założeń/parametrów z analizy wnioskodawcy (użyteczności, śmiertelność, czas leczenia lekami biologicznymi, częstość zaostrzeń).

Wyniki analizy przeprowadzonej przez wnioskodawcę wskazują, że wartość inkrementalnego współczynnika kosztów efektywności wynosi 15,4-31,7 tys. £/QALY dla porównania terapii mepolizumabem i SoC. W ramach dokumentu *GID-TAG519b* przedstawiono również wyniki analizy ekonomicznej w populacji chorych zaproponowanej przez ekspertów klinicznych (ERG, z ang. *evidence review group*) (ICER: 78,7 tys. £/QALY) oraz w populacjach uwzględnionych przez wnioskodawcę ale po modyfikacji szeregu założeń przez ERG (ICER: 33,5-72,6 tys. £/QALY). W przypadku porównania mepolizumabu z terapią omalizumabem (wyniki nieprzedstawione w tabeli), terapia mepolizumabem jest leczeniem dominującym, jednakże należy zaznaczyć, że ERG wskazali na ograniczoną wiarygodność tej analizy, ponieważ została ona oparta na wynikach porównania pośredniego terapii mepolizumabem i omalizumabem (*GID-TAG519b*).

Natomiast w wyniku szybkiego przeglądu zasobów Internetu zidentyfikowano raport opracowany przez *Institute for Clinical and Economic Review* w ramach programu *The California Technology Assessment Forum* mający na celu ocenę skuteczności klinicznej oraz kosztowej efektywności terapii mepolizumabem w populacji chorych z ciężką astmą eozynofilową (*ICER 2016*). W poniższej tabeli przedstawiono główne założenia i wyniki analizy kosztów efektywności *ICER 2016*.



Tabela 81. Charakterystyka metodyki i wyników badań włączonych do przeglądu badań ekonomicznych – ICER 2016.

Metodyka	Porównanie	Wynik
<u>Kraj:</u> Stany Zjednoczone		
<u>Populacja:</u> pacjenci z ciężką oporną na leczenie astmą eozynofilową (chorzy spełniający kryteria kwalifikacji do terapii mepolizumabem);	Mepolizumab + SoC	<u>QALY:</u> 15,12 vs 13,59
<u>Sposób modelowania:</u> model Markowa;	vs	<u>Koszty leczenia:</u> 706 111\$ vs 98 083\$
<u>Typ analizy:</u> CEA;	SoC	<u>Pozostałe koszty:</u> 15 465\$ vs 33 552\$
<u>Perspektywa:</u> płatnika publicznego;		<u>ICER: 385 546 \$/QALY</u>
<u>Horyzont:</u> dożywotni;		
<u>Dyskontowanie:</u> 3%		

Analiza ekonomiczna ICER 2016 miała na celu ocenę kosztowej efektywności terapii mepolizumabem stosowanej w skojarzeniu z leczeniem standardowym w porównaniu do leczenia standardowego w populacji dorosłych chorych na ciężką astmę eozynofilową. Poza tym wszyscy chorzy otrzymywali wysokie dawki wziewnych glikokortykosteroidów oraz przynajmniej jeden inny lek przeciwastmatyczny (LABA, LTRa, teofilina, OCS). Zastosowany w analizie model ma charakter modelu Markowa, o długości cyklu równej 2 tygodnie, co odpowiada średniemu czasowi trwania zaostrzenia astmy. W analizie zdefiniowano trzy stany zdrowotne: astma bez powikłań, astma z powikłaniami (w tym: stan, w którym chorzy wymagają zwiększenia dawki OCS, wizyty na SOR lub hospitalizacji) oraz zgon (związany z astmą lub z innego powodu). Analiza została wykonana w dożywotnim horyzoncie czasowym. Na podstawie modelu oszacowano, że w dożywotnim horyzoncie czasowym, stosowanie mepolizumabu w skojarzeniu z SoC pozwoli na uniknięcie 23,96 zaostrzeń astmy (brak dyskontowania) na pacjenta w porównaniu do pacjenta leczonego wyłącznie SoC przez 28,89 osobolet terapii. Uniknięcie zaostrzeń astmy i zmniejszenie dawki OCS spowodowało zrównoważenie kosztów do 18 000\$ w populacji chorych otrzymujących mepolizumab, ale koszty leczenia wzrosły do 600 000\$. Skutkiem tego jest równica kosztu w przeliczeniu na zaostrzenie astmy równa 24 626\$. Dodatkowy efekt zdrowotny terapii mepolizumabem wynosi 1,53 QALY w porównaniu do terapii SoC. Oszacowana w ramach analizy ICER 2016, wartość inkrementalnego współczynnika kosztów efektywności wynosi 385 546 \$/QALY (ICER 2016).

## 1.5. Wyniki analizy podstawowej

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (*MZ 02/04/2012*), w ramach analizy podstawowej przedstawiono dla porównania Mepo + SoC vs SoC:

- zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia ciężkiej, opornej na leczenie astmy alergicznej (Mepo + SoC; Oma + SoC; SoC);
- oszacowanie wartości współczynnika ICUR, tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikającego z zastosowania technologii wnioskowanej (Mepo + SoC) zamiast komparatora (SoC);
- oszacowanie ceny zbytu netto produktu leczniczego Nucala®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w wyniku zastąpienia komparatora technologią wnioskowaną jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto *per capita* (125 955 zł/QALY),

a dla porównania Mepo + SoC vs Oma + SoC:

- oszacowanie różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnej,
- oszacowanie ceny zbytu netto produktu leczniczego Nucala®, przy której powyższa różnica kosztów wynosi 0.

Wyniki analizy przedstawiono dla obu rozważanych perspektyw:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP);
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P).

Ponieważ wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, analizę przeprowadzono w następujących wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględniania RSS.

Należy podkreślić, że wariant bez uwzględniania instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS), rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (*MZ 02/04/2012*), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji i nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego, a zaproponowany RSS jest nierozdzielalną częścią analizy, kształtującym cenę efektywną mepolizumabu.

### 1.5.1. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

#### 1.5.1.1. Zestawienie kosztów – Mepo + SoC vs Oma + SoC

##### 1.5.1.1.1. Perspektywa płatnika publicznego (PPP) oraz perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia (w podziale na wyróżnione składowe koszty całkowitego), przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim. Oszacowania przedstawiono w wartościach nieuwzględniających dyskontowania. Koszty w ramieniu mepolizumabu przedstawiono w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 82. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia, przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie rocznym (PPP/PPP+P, z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)) - Mepo + SoC vs Oma + SoC.

Składowa kosztu całkowitego [zł]	Mepo + SoC	Oma + SoC
Mepolizumab/Omalizumab	██████████ zł	71 083 zł
Koszty podania i monitorowania leczenia	7 377 zł	10 429 zł
Koszty SoC (leki)	2 894 zł/3 470 zł	2 923 zł/3 524 zł
Koszty leczenia zaostrzeń	237 zł/247 zł	237 zł/247 zł
<b>Łączny koszt</b>	██████████	<b>84 672 zł/85 283 zł</b>

Tabela 83. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia, przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie rocznym (PPP/PPP+P, z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)) - Mepo + SoC vs Oma + SoC.

Składowa kosztu całkowitego [zł]	Mepo + SoC	Oma + SoC
Mepolizumab/Omalizumab	██████████	71 083 zł
Koszty podania i monitorowania leczenia	7 377 zł	10 429 zł
Koszty SoC (leki)	2 894 zł/3 470 zł	2 923 zł/3 524 zł
Koszty leczenia zaostrzeń	237 zł/247 zł	237 zł/247 zł
<b>Łączny koszt</b>	██████████	<b>84 672 zł/85 283 zł</b>

Całkowity dyskontowany koszt leczenia chorych z ciężką astmą eozynofilową, z perspektywy płatnika publicznego, przypadający na jednego pacjenta w horyzoncie rocznym, ██████████ oraz 84,7 tys. zł w grupie chorych otrzymujących omalizumab. Uwzględniając perspektywę wspólną płatnika

publicznego i pacjentów (PPP+P), [redacted] oraz 85,3 tys. zł w grupie chorych otrzymujących Oma + SoC.

Wszystkie kategorie kosztów w przypadku obu terapii mają zbliżone wartości. Największa różnica między nimi występuje w przypadku kosztów podania, co wynika z większej liczby podań omalizumabu (1,5/cykl), niż mepolizumabu (1/cykl).

### 1.5.1.2. Zestawienie kosztów – Mepo + SoC vs SoC

#### 1.5.1.2.1. Perspektywa płatnika publicznego (PPP) oraz perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia (w podziale na wyróżnione składowe koszty całkowitego), przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim. Oszacowania przedstawiono w wartościach dyskontowanych na poziomie 5% rocznie. Koszty w ramieniu mepolizumabu przedstawiono w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 84. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia, przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim (PPP/PPP+P, z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)) – Mepo + SoC vs SoC.

Składowa kosztu całkowitego [zł]	Mepo + SoC	SoC
Mepolizumab	[redacted]	0 zł
Koszty podania i monitorowania leczenia	43 464 zł	1 504 zł
Koszty SoC (leki)	37 169 zł/45 105 zł	34 202 zł/41 869 zł
Koszty leczenia zaostrzeń wymagających podania OCS	611 zł/788 zł	800 zł/1 030 zł
Koszty leczenia zaostrzeń wymagających wizyty w SOR	300 zł	393 zł
Koszty leczenia zaostrzeń wymagających hospitalizacji	3 187 zł	4 168 zł
Koszty związane z powikłaniami terapii OCS	3 691 zł	3 903 zł
<b>Łączny koszt</b>	<b>[redacted] zł</b>	<b>44 970 zł/52 867 zł</b>

Tabela 85. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia, przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim (PPP/PPP+P, bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)) – Mepo + SoC vs SoC.

Składowa kosztu całkowitego [zł]	Mepo + SoC	SoC
Mepolizumab	[redacted]	0 zł

Składowa kosztu całkowitego [zł]	Mepo + SoC	SoC
Koszty podania i monitorowania leczenia	43 464 zł	1 504 zł
Koszty SoC (leki)	37 169 zł/45 105 zł	34 202 zł/41 869 zł
Koszty leczenia zaostrzeń wymagających podania OCS	611 zł/788 zł	800 zł/1 030 zł
Koszty leczenia zaostrzeń wymagających wizyty w SOR	300 zł	393 zł
Koszty leczenia zaostrzeń wymagających hospitalizacji	3 187 zł	4 168 zł
Koszty związane z powikłaniami terapii OCS	3 691 zł	3 903 zł
<b>Łączny koszt</b>	<b>[redacted]</b>	<b>44 970 zł/52 867 zł</b>

Całkowity dyskontowany koszt leczenia chorych z ciężką astmą eozynofilową, z perspektywy płatnika publicznego, przypadający na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim, [redacted] oraz [redacted] 45,0 tys. zł w grupie chorych otrzymujących SoC. Uwzględniając perspektywę wspólną płatnika publicznego i pacjentów (PPP+P), koszty te [redacted] [redacted] oraz 52,9 tys. zł w grupie chorych otrzymujących SoC.

Najistotniejszą składową kosztu w ramieniu Mepo + SoC [redacted] [redacted] [redacted] [redacted]. Zmniejszeniu natomiast uległy koszty związane z leczeniem zaostrzeń oraz powikłań przewlekłego stosowania OCS.

### 1.5.1.3. Zestawienie wyników zdrowotnych – Mepo + SoC vs SoC

W poniższej tabeli zamieszczono zestawienie dyskontowanych (na poziomie 3,5% rocznie) wyników zdrowotnych dla porównywanych w modelu strategii leczenia ciężkiej, opornej na leczenie astmy alergicznej.

Tabela 86. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia ciężkiej, opornej na leczenie astmy alergicznej.

Wyniki zdrowotne	Mepo + SoC	SoC	różnica
Lata życia skorygowane o jakość (niezdiskontowane) [QALY]	17,169	14,542	2,627
Lata życia skorygowane o jakość (dyskontowane) [QALY]	11,030	9,477	1,554

Wyniki zdrowotne	Mepo + SoC	SoC	różnica
Czas przeżycia całkowitego (niezdyskontowane) [lata]	23,696	20,933	2,763
Czas przeżycia całkowitego (zdyskontowane) [lata]	14,815	13,329	1,486
Średni czas leczenia mepolizumabem [lata]	7,97	-	-
Średnia liczba zaostrzeń wymagających podania OCS	26,55	30,33	-3,780
Średnia liczba zaostrzeń wymagających wizyty w SOR	2,78	3,17	-0,395
Średnia liczba zaostrzeń wymagających hospitalizacji	2,63	3,01	-0,375
Odsetek zgonów związanych z zaostrzeniami	53,22%	60,54%	-7,32%

Dodatnie produktu Nucala® do terapii SoC prowadzi do wydłużenia przeżycia całkowitego (dyskontowany efekt inkrementalny: 1,486 LYG) oraz całkowitego czasu przeżycia skorygowanego o jakość (dyskontowany efekt inkrementalny: 1,554 QALY). Średni czas leczenia mepolizumabem wynosi ok. 8 lat, co wiąże się ze zmniejszeniem łącznej liczby zaostrzeń o 4,8 i zmniejszeniem odsetka zgonów z nimi związanych o 7,3 p.p.

Wydaje się, że częstości zaostrzeń przyjęte za modelem centralnym w analizie podstawowej są zaniżone, i w praktyce należy oczekiwać, że do programu lekowego z udziałem mepolizumabu włączani będą chorzy, u których klinicznie istotne zaostrzenia występują znacznie częściej. Poniżej przedstawiono dla porównania uzyskiwane efekty zdrowotne przy uwzględnieniu częstości zaostrzeń skorygowanych względem populacji leczonej w istniejącym programie dla omalizumabu.

*Tabela 87. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia ciężkiej, odpornej na leczenie astmy alergicznej – wariant skorygowany względem populacji leczonej Oma.*

Wyniki zdrowotne	Mepo + SoC	SoC	różnica
Lata życia skorygowane o jakość (niezdyskontowane) [QALY]	11,006	7,753	3,253
Lata życia skorygowane o jakość (dyskontowane) [QALY]	8,026	5,942	2,084
Czas przeżycia całkowitego (niezdyskontowane) [lata]	15,530	11,829	3,701
Czas przeżycia całkowitego (zdyskontowane) [lata]	10,886	8,640	2,246
Średni czas leczenia mepolizumabem [lata]	7,07	-	-
Średnia liczba zaostrzeń wymagających podania OCS	43,35	47,56	-4,215
Średnia liczba zaostrzeń wymagających wizyty w SOR	4,53	4,97	-0,441
Średnia liczba zaostrzeń wymagających hospitalizacji	4,30	4,72	-0,418
Odsetek zgonów związanych z zaostrzeniami	81,39%	87,69%	-6,30%

Uwzględniając zmienione założenia, dodanie produktu Nucala® do terapii SoC prowadzi do wydłużenia przeżycia całkowitego (dyskontowany efekt inkrementalny: 2,246 LYG) oraz całkowitego czasu przeżycia skorygowanego o jakość (dyskontowany efekt inkrementalny: 2,084 QALY). Średni czas leczenia mepolizumabem wynosi ok. 7 lat, co wiąże się ze zmniejszeniem łącznej liczby zaostrzeń o 5,1 i zmniejszeniem odsetka zgonów z nimi związanych o 6,3 p.p.

Paradoksalnie, różnica w liczbie zaostrzeń jest bardzo podobna do uzyskanej w wariancie podstawowym. Wynika to z faktu, że ponieważ chorzy leczeni mepolizumabem żyją znacznie dłużej, to mają w tym okresie dodatkowe zaostrzenia. Zatem zmniejszenie liczby zaostrzeń w okresie leczenia mepolizumabem jest częściowo niwelowane zwiększeniem ich liczby w okresie wydłużonego przeżycia.



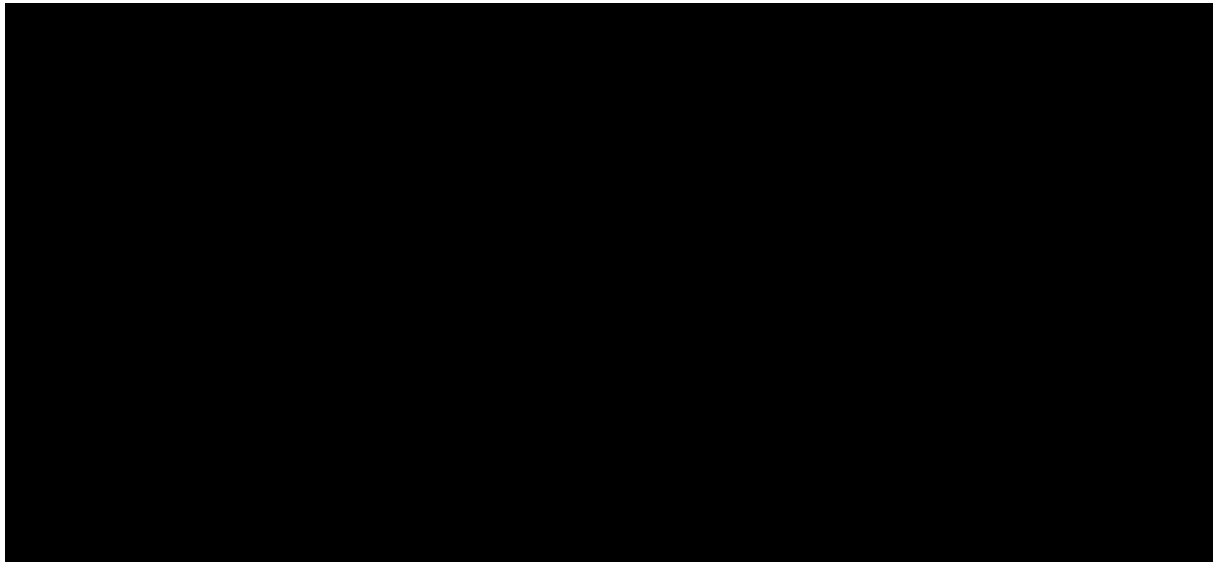






Wyniki analizy minimalizacji kosztów z obu przyjętych perspektyw zobrazowano na poniższym wykresie.

Wykres 7. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: Mepo + SoC vs Oma + SoC (analiza podstawowa; bez RSS).



#### 1.5.2.1. Analiza progowa dla CMA

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 02/04/2012), obliczając ceny zbytu netto produktu leczniczego Nucala® (fiolka 100 mg), przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero.

Proponowany mechanizm dzielenia ryzyka polega na obniżeniu efektywnej ceny brutto za opakowanie leku Nucala® (z punktu widzenia płatnika publicznego), jednakże w obrębie rozpatrywanych wartości zmienia się wnioskowanie z analizy, dlatego cena progowa ma różną wartość w wariancie z i bez zastosowania RSS.

Wyniki analizy progowej ceny produktu Nucala® (1 fiolka 100 mg mepolizumabu) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 90. Oszacowanie progowej ceny produktu Nucala® w CMA.

Perspektywa	Progowa cena zbytu netto Nucala® 100 mg [zł]
<b>Wariant z RSS</b>	
Płatnika publicznego (PPP)	████████
Płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)	████████
<b>Wariant bez RSS</b>	
Płatnika publicznego (PPP)	████████
Płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)	████████
██	
██	
██	

### 1.5.3. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (Mepo + SoC vs SoC)

Wyniki analizy kosztów-użyteczności dodania produktu Nucala® do schematu SoC przedstawiono w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, w podziale na perspektywę płatnika publicznego (PPP) oraz perspektywę wspólną płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P).

#### 1.5.3.1. Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty i efekty zdrowotne uzyskane w modelu, przypadające na jednego pacjenta otrzymującego Mepo + SoC lub SoC w leczeniu ciężkiej, opornej na leczenie astmy alergicznej, inkrementalne koszty i efekty wynikające z dodania produktu Nucala® do schematu SoC oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR), z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 91. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: Mepo + SoC vs SoC (analiza podstawowa; z RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
<b>Perspektywa płatnika publicznego (PPP)</b>					
Mepo + SoC	████████	11,030	████████	1,554	████████
SoC	████████	9,477			



Wykres 9. Wyniki analizy kosztów-żyteczności: Mepo + SoC vs SoC (analiza podstawowa; bez RSS).

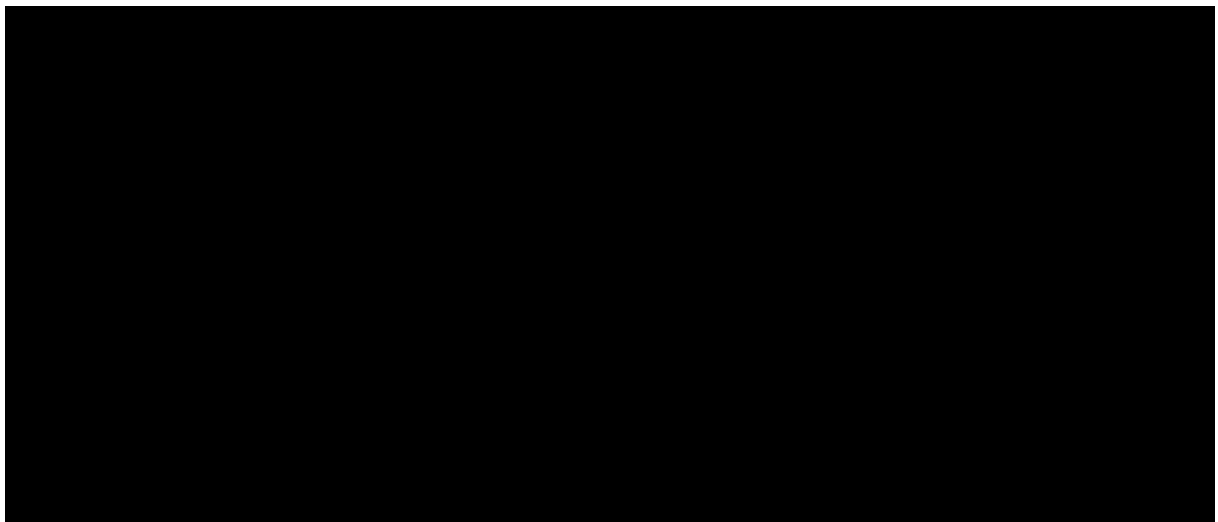
Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
<b>Perspektywa płatnika publicznego (PPP)</b>					
Mepo + SoC	████████	11,030	████████	1,554	████████
SoC	████████	9,477			
<b>Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)</b>					
Mepo + SoC	████████	11,030	████████	1,554	████████
SoC	████████	9,477			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku zastosowania mepolizumabu w skojarzeniu z SoC zamiast wyłącznie SoC wynosi:



Wyniki analizy kosztów-żyteczności z perspektywy płatnika publicznego zobrazowano na poniższym wykresie.

Wykres 10. Wyniki analizy kosztów-żyteczności: Mepo + SoC vs SoC (analiza podstawowa; PPP; bez RSS).



Dodatkowy efekt zdrowotny terapii mepolizumabem wynosi 1,554 QALY, ██████████  
██

Należy podkreślić, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 02/04/2012), przedsta-



## 1.6. Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości – deterministyczną (AW) i probabilistyczną (PSA) – wykonano celem identyfikacji niepewnych parametrów modelu oraz oceny wpływu zmiany ich wartości na wynik końcowy analizy podstawowej. Zakres zmienności parametrów określono m.in. na podstawie przeglądu literatury, w oparciu o przedziały ufności wokół średnich lub założenia własne.

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, przedstawionymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w ramach analizy wrażliwości przedstawiono kolejno:

- określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań wykonanych w analizie podstawowej i ich uzasadnienie;
- oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4 Rozporządzenia, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice powyższych zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.

### 1.6.1. Zestawienie wariantów deterministycznej analizy wrażliwości

Celem oceny wiarygodności uzyskanych wyników oraz wpływu poszczególnych zmiennych na wynik końcowy przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Szczegółowe zestawienie wartości parametrów modelu wykorzystanych w analizie wrażliwości do oceny niepewności wyników zawiera tabela poniżej.





Parametr i źródło danych	Wartość w analizie podstawowej	Wartość przyjęte w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
SoC	1,7439/pacjent/rok;	Min: 1,5602; Max: 1,9431; Wariant 1: 3,63; Wariant 2: 4,84;	
<b>Rozkład typów zaostreżeń</b> (Rozdział 1.3.9.3)	wymagające zastosowania SoC		
	wymagające wizyty w SOR		
	wymagające hospitalizacji		
<b>Zakończenie udziału w programie lekowym</b> (Rozdział 1.3.9.4)	66/651 = 10,1%;	Min: 4,51%; Max: 15,7%;	Zakres zmienności oparto na skrajnych wartościach pochodzących z innych źródeł. Wartość minimalną przyjęto w oparciu o dane dla populacji leczonej w obecnym programie lekowym dla omalizumabu. Wartość maksymalną przyjęto zgodnie z badaniem klinicznym <i>DREAM</i> .
<b>Roczna śmiertelność związana z astmą</b> (Rozdział 1.3.9.5.1)	wiek: 17-44	0,27%;	Nie zidentyfikowano alternatywnych źródeł wartości tego parametru. Zatem wartości skrajne przyjęto pośrednio w oparciu o przypisany zmiennej rozkład beta, odpowiednio dla oszacowanego na jego podstawie 2,5 i 97,5 percentyla.
	wiek: 45+	1,74%;	
<b>Użyteczność</b> (Rozdział 1.3.10.2)	przed oceną skuteczności Mepo	0,796;	
	kontynuujący Mepo	0,806;	
	SoC	0,738;	



Parametr i źródło danych	Wartość w analizie podstawowej	Wartość przyjęte w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
<b>Koszt monitorowania terapii SoC</b> (Rozdział 1.3.11.1.2)	PPP/PPP+P 131,62 zł	Min: 85,18 zł; Max: 188,00 zł;	Nie zidentyfikowano alternatywnych źródeł wartości tego parametru. Wartości skrajne przyjęto w oparciu o przypisany zmiennej rozkład gamma, odpowiednio dla oszacowanego na jego podstawie 2,5 i 97,5 percentyla. Zakres zmienności odzwierciedla niepewność związaną z przyjęciem ustalonej liczby wizyt specjalistycznych.
<b>Wycena ryczałtu diagnostycznego</b> (Rozdział 1.3.11.1.1)	PPP/PPP+P 946,92 zł	Min: 612,80 zł; Max: 1 352,58 zł;	Nie zidentyfikowano alternatywnych źródeł wartości tego parametru. Wartości skrajne przyjęto w oparciu o przypisany zmiennej rozkład gamma, odpowiednio dla oszacowanego na jego podstawie 2,5 i 97,5 percentyla.
<b>Koszt leczenia zaostrzenia wymagającego podania OCS</b> (Rozdział 1.3.11.2)	PPP 48,48 zł	Min: 31,37 zł; Max: 69,25 zł;	Nie zidentyfikowano wiarygodnych alternatywnych źródeł wartości tego parametru. Zatem wartości skrajne przyjęto w oparciu o przypisany zmiennej rozkład gamma, odpowiednio dla oszacowanego na jego podstawie 2,5 i 97,5 percentyla.
	PPP+P 62,45 zł	Min: 40,42 zł; Max: 89,21 zł;	
<b>Koszt leczenia zaostrzenia wymagającego wizyty w SOR</b> (Rozdział 1.3.11.2)	PPP/PPP+P 227,77 zł	Min: 147,40 zł; Max: 325,35 zł;	Nie zidentyfikowano wiarygodnych alternatywnych źródeł wartości tego parametru. Zatem wartości skrajne przyjęto w oparciu o przypisany zmiennej rozkład gamma, odpowiednio dla oszacowanego na jego podstawie 2,5 i 97,5 percentyla.
<b>Zużycie omalizumabu na cykl</b> (Rozdział 1.3.11.1.3.1)	524,48 mg	Min: 495,76 mg; Max: 567,39 mg;	Zakres zmienności oszacowano na podstawie alternatywnych danych na temat przebiegu leczenia omalizumabem w obecnym programie lekowym.
<b>Liczba podań omalizumabu</b> (Rozdział 1.3.11.1.3.2)	1,5/cykl;	Min: 1/cykl; Max: 2/cykl;	Zakres zmienności przyjęto w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Xolair®.
<b>Redukcja dawki OCS w skojarzeniu z mepolizumabem</b> (Rozdział 1.3.11.1.2)	83,0%;	Min: 50%; Max: 100%;	Przyjęto możliwe skrajne wartości tego parametru: minimum wyznacza kryterium przerwania leczenia dotyczące redukcji dawki OCS o co najmniej 5 mg, czemu odpowiada redukcja o $\geq 50\%$ , maksimum to założenie, że wszyscy chorzy mogą zrezygnować z OCS.
<b>Roczna stopa dyskontowania</b> (Rozdział 1.3.5)	Koszty 5,0%; 5% 5% 3,5% 0%	Zakres zmienności przyjęty zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2010	
	Wyniki 3,5%; 5% 0% 3,5% 0%		
<b>Horyzont czasowy</b> (Rozdział 1.3.4)	dożywotni		Przyjęto arbitralnie alternatywną długość horyzontu czasowego, aby ocenić, czy występuje tendencja zmiany ICUR w zależności od

Parametr i źródło danych	Wartość w analizie podstawowej	Wartość przyjęte w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
--------------------------	--------------------------------	---	---------------------------------

jego długości.

W analizie minimalizacji kosztów (Mepo + SoC vs Oma + SoC) przyjęto następującą numerację i definicje wariantów jednokierunkowej analizy wrażliwości:

- I. Minimalna dawka omalizumabu (495,76 mg, *Jahnz-Różyk 2015b*);
- II. Maksymalna dawka omalizumabu (567,39 mg, *Jahnz-Różyk 2015a*);
- III. 1 podanie omalizumabu na cykl;
- IV. 2 podania omalizumabu na cykl.

W analizie kosztów-użyteczności (Mepo + SoC vs SoC) przyjęto następującą numerację i definicje wariantów jednokierunkowej analizy wrażliwości:

- I. Dyskontowanie: koszty 5%, efekty 5%;
- II. Dyskontowanie: koszty 5%, efekty 0%;
- III. Brak dyskontowania;
- IV. Dyskontowanie: koszty 3,5%, efekty 3,5%;
- V. Średni wiek rozpoczynających leczenie mepolizumabem – minimum;
- VI. Średni wiek rozpoczynających leczenie mepolizumabem – maksimum (*MENSA*);
- VII. Częstość zaostrzeń w grupie Mepo + SoC (przed oceną odpowiedzi na leczenie) – minimum;
- VIII. Częstość zaostrzeń w grupie Mepo + SoC (przed oceną odpowiedzi na leczenie) – maksimum;
- IX. Częstość zaostrzeń w grupie Mepo + SoC (kontynuujący leczenie) – minimum;
- X. Częstość zaostrzeń w grupie Mepo + SoC (kontynuujący leczenie) – maksimum;
- XI. Częstość zaostrzeń w grupie SoC – minimum;
- XII. Częstość zaostrzeń w grupie SoC – maksimum;
- XIII. Częstości zaostrzeń skorygowane o wartość wyjściową (*MENSA*);
- XIV. Częstości zaostrzeń skorygowane o wartość wyjściową (*Jahnz-Różyk 2014*);
- XV. Odsetek spełniających kryteria kontynuacji leczenia mepolizumabem – minimum;
- XVI. Odsetek spełniających kryteria kontynuacji leczenia mepolizumabem – maksimum;
- XVII. Prawdopodobieństwo zakończenia udziału w programie – minimum;
- XVIII. Prawdopodobieństwo zakończenia udziału w programie – maksimum;
- XIX. Ryzyko zgonu związanego z astmą – minimum;
- XX. Ryzyko zgonu związanego z astmą – maksimum;
- XXI. Ryzyko zgonu związanego z astmą – na podstawie badań *Watson 2007* i *NRAD*;
- XXII. Odsetek zaostrzeń wymagających hospitalizacji – minimum;
- XXIII. Odsetek zaostrzeń wymagających hospitalizacji – maksimum;
- XXIV. Użyteczności związane z leczeniem – minimum;
- XXV. Użyteczności związane z leczeniem – maksimum;
- XXVI. Użyteczności związane z leczeniem – EQ-5D (*DREAM*) raz okres naliczania utraty użyteczności przy zaostrzeniach za *Lloyd 2007*;
- XXVII. Użyteczność w grupie Mepo + SoC (tylko kontynuujący leczenie) – minimum;
- XXVIII. Użyteczność w grupie Mepo + SoC (tylko kontynuujący leczenie) – minimum;
- XXIX. Redukcja użyteczności związana z zaostrzeniami – minimum;
- XXX. Redukcja użyteczności związana z zaostrzeniami – maksimum;
- XXXI. Koszt SoC – minimum;

- XXXII. Koszt SoC – maksimum;
- XXXIII. Odsetek chorych stosujących OCS – minimum;
- XXXIV. Odsetek chorych stosujących OCS – maksimum;
- XXXV. Wysokość redukcji dawki OCS podczas leczenia mepolizumabem – minimum;
- XXXVI. Wysokość redukcji dawki OCS podczas leczenia mepolizumabem – maksimum;
- XXXVII. Wysokość ryczaftu diagnostycznego – minimum;
- XXXVIII. Wysokość ryczaftu diagnostycznego – maksimum;
- XXXIX. Koszt monitorowania SoC – minimum;
  - XL. Koszt monitorowania SoC – maksimum;
  - XLI. Koszt leczenia zaostrzeń astmy – minimum;
  - XLII. Koszt leczenia zaostrzeń astmy – maksimum;
- XLIII. Wysokość redukcji użyteczności związana z wystąpieniem powikłań terapii OCS – minimum;
- XLIV. Wysokość redukcji użyteczności związana z wystąpieniem powikłań terapii OCS – maksimum;
- XLV. Koszty leczenia powikłań terapii OCS – minimum;
- XLVI. Koszty leczenia powikłań terapii OCS – maksimum,
- XLVII. Horyzont czasowy – 30 lat,
- XLVIII. Horyzont czasowy – 10 lat.

Wyniki analizy wrażliwości dla obu porównań przedstawiono w dalszych podrozdziałach.

### 1.6.2. Zestawienie rozkładów parametrów w probabilistycznej analizie wrażliwości – Mepo + SoC vs SoC

W odróżnieniu od prostej deterministycznej analizy wrażliwości, badającej wpływ zmiany pojedynczej zmiennej na wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (użyteczności), probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. *PSA, Probabilistic Sensitivity Analysis*) umożliwia jednoczesne uwzględnienie niepewności oszacowań wszystkich parametrów modelu. W ramach analizy probabilistycznej wykonuje się następujące kroki:

- przypisanie *a priori* rozkładów prawdopodobieństw dla niepewnych parametrów modelu, przy czym wybrane rozkłady powinny odpowiadać charakterystyce zmiennej (zmiennie ciągle lub dyskretne, zakres możliwych wartości zmiennej, skośność rozkładu);
- losowe wybranie wartości parametrów modelu w oparciu o założone rozkłady prawdopodobieństwa;
- uruchomienie modelu dla zestawu wylosowanych parametrów;
- symulacja Monte Carlo: wielokrotne (np. 1000 prób) powtórzenie procesu, tj. uruchomienie modelu każdorazowo dla nowo wylosowanego zestawu wartości parametrów;

- obliczenie podstawowych statystyk (np. średnia, mediana, odchylenie standardowe, współczynniki korelacji) dla uzyskanego w symulacji dwuwymiarowego rozkładu par kosztów i efektów (oddzielnie dla każdej ze strategii oraz inkrementalnych);
- ocena niepewności wyników inkrementalnych analizy CEA (lub CUA) przy użyciu jednej lub kilku spośród następujących metod:
  - wykresu rozrzutu wyników (*scatterplot*), obrazującego graficznie rozkład par inkrementalnych kosztów i efektów uzyskanych w symulacji Monte Carlo;
  - kalkulacji przedziału ufności wokół inkrementalnego współczynnika kosztów efektywności (kosztów-użyteczności);
  - wyznaczenia krzywej akceptowalności kosztów-efektywności (ang. *Cost Effectiveness Acceptability Curve*, CEAC), obrazującej prawdopodobieństwo, że oceniana interwencja jest efektywna kosztowo względem komparatora, przy zadanej wartości gotowości płatnika do zapłaty za dodatkową jednostkę efektu (*WTP*, z ang. *willingness to pay*).

Wybór rozkładów prawdopodobieństwa powinien uwzględniać łączną wiedzę w odniesieniu do danego parametru. Przykładowo, jeśli oszacowanie parametru pochodzi z dużej próby badanych, rzeczywisty, nieznan rozkład prawdopodobieństwa może być przybliżony rozkładem normalnym w oparciu o centralne twierdzenie graniczne. Należy mieć przy tym na uwadze, że zmienne określone rozkładem normalnym przyjmują nieograniczone wartości rzeczywiste, w związku z czym zawsze istnieje niezerowe prawdopodobieństwo wylosowania wartości ujemnych, które mogą być nierealistyczne w odniesieniu do takich parametrów jak koszty, użyteczności i prawdopodobieństwa. W takich przypadkach rozkład normalny jest akceptowalny jedynie wówczas, gdy prawdopodobieństwo wylosowania nierealistycznej wartości jest bardzo niskie (nawet w 1000 i więcej próbach symulacji). Alternatywnie można przypisać parametrowi rozkład określony na żądanym, realistycznym przedziale wartości. W przypadkach, gdy parametr z założenia przyjmuje wartości nieujemne oraz charakteryzuje się dodatnią skośnością (np. koszty), racjonalny wybór stanowi np. rozkład gamma. Z kolei klasyczny rozkład beta jest określony na przedziale jednostkowym  $[0; 1]$  i z tego względu znajduje częste zastosowanie w modelowaniu użyteczności, prawdopodobieństw i parametrów wyrażonych odsetkiem (proporcją). Dla parametrów względnych skuteczności, takich jak hazard względny (HR) lub ryzyko względne (RR), obliczanych standardowo przy użyciu metod statystycznych zakładających rozkład normalny na skali logarytmicznej, racjonalnym wyborem jest rozkład logarytmiczno-normalny (*Briggs 2002*). Z kolei parametry o znacznym stopniu niepewności (np. oparte na opinii ekspertów), dla których znane są wartości najbardziej prawdopodobna, minimalna i maksymalna, mogą być opisane za pomocą szczególnej parametryzacji rozkładu beta, tzw. beta-PERT.

W oparciu o powyższe kryteria określono rozkłady prawdopodobieństwa dla następujących kategorii zmiennych:

- parametry krzywych przeżycia całkowitego;
- parametry krzywych przeżycia wolnego od progresji;
- użyteczności stanów zdrowia;
- zużycie zasobów;
- koszty.

W przypadku braku wiarygodnych danych dotyczących niepewności oszacowań parametrów, w PSA zakładano błąd standardowy w wysokości 20% wartości średniej (tj. współczynnik zmienności równy 20%). Analizę przeprowadzono z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP), jednak z uwagi na bardzo niski udział świadczeniobiorców w koszcie całkowitym, wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego (PPP+P) są bardzo zbliżone.

Zestawienie założonych rozkładów dla poszczególnych parametrów modelu zamieszczono w poniższej tabeli.

*Tabela 94. Rozkłady prawdopodobieństw założone w probabilistycznej analizie wrażliwości.*

Parametr i źródło danych		Rozkład w PSA	Średnia rozkładu	SE
<b>Wiek wyjściowy kohorty</b> (Rozdział 1.3.8)		normalny	45,5 lat	0,888
<b>% otrzymujących przewlekłe OCS</b> (Rozdział 1.3.8)		beta	64,3%	5,2%
<b>% spełniających łącznie kryteria kontynuacji leczenia poza 24 tydz.</b> (Rozdział 1.3.9.1)		beta	■	■
<b>Częstości klinicznie istotnych zaostrzeń astmy</b> (Rozdział 1.3.9.2)	przed oceną skuteczności Mepo	lognorm	0,8771/pacjent/rok	0,0853
	kontynuujący Mepo	lognorm	■	■
	SoC	lognorm	1,7439/pacjent/rok	0,0977
<b>Rozkład typów zaostrzeń</b> (Rozdział 1.3.9.3)	wymagające zastosowania SoC		■	■
	wymagające wizyty w SOR	Dirichlet	■	■
	wymagające hospitalizacji		■	■
<b>Zakończenie udziału w programie lekowym</b> (Rozdział 1.3.9.4)		beta	10,1%	1,2%
<b>Roczna śmiertelność związana z astmą</b> (Rozdział 1.3.9.5.1)	wiek: 17-44	beta*	0,27%	0,06%*
	wiek: 45+	beta*	1,74%	0,18%*



Parametr i źródło danych	Rozkład w PSA	Średnia rozkładu	SE	
<b>Użyteczność</b> (Rozdział 1.3.10.2)	przed oceną skuteczności Mepo	beta	0,796	0,010
	kontynuujący Mepo	beta	0,806	0,009
	SoC	beta	0,738	0,015
<b>Utrata użyteczności w związku z wystąpieniem zaostżeń</b> (Rozdział 1.3.10.2)	wymagające zastosowania SoC	beta	-0,10	0,02
	wymagające wizyty w SOR	beta	-0,20	0,04
	wymagające hospitalizacji	beta	-0,20	0,04
<b>Okres naliczania utraty użyteczności związanej z wystąpieniem zaostżeń</b> (Rozdział 1.3.10.2)	wymagające zastosowania SoC	gamma	12,68 dni	0,549
	wymagające wizyty w SOR	gamma	10,41 dni	1,230
	wymagające hospitalizacji	gamma	20,70 dni	3,270
<b>Utrata użyteczności w związku z wystąpieniem powikłań terapii OCS</b> (Rozdział 1.3.10.2)	Zaćma	beta	-0,0271/cykl	0,006
	Zawał serca	beta	-0,0557/cykl	0,011
	Choroba wrzodowa	beta	-0,0552/cykl	0,014
	Osteoporoza (złamania)	beta	-0,0418/cykl	0,006
	Cukrzyca (niepowikłana)	beta	-0,0621/cykl	0,004
<b>Koszt terapii SoC</b> (Rozdział 1.3.11.1.2)	PPP	gamma	220,17 zł	44,03 zł
	PPP+P	gamma	262,74 zł	52,55 zł
<b>Koszt monitorowania terapii SoC</b> (Rozdział 1.3.11.1.2)	PPP/PPP+P	gamma	131,62 zł	26,32 zł
<b>Wycena ryczałtu diagnostycznego</b> (Rozdział 1.3.11.1.1)	PPP/PPP+P	gamma	946,92 zł	189,38 zł
<b>Koszt leczenia zaostżenia wymagającego podania OCS</b> (Rozdział 1.3.11.2)	PPP	gamma	48,48 zł	9,70 zł
	PPP+P	gamma	62,45 zł	12,49 zł
<b>Koszt leczenia zaostżenia wymagającego wizyty w SOR</b> (Rozdział 1.3.11.2)	PPP/PPP+P	gamma	227,77 zł	45,55 zł
<b>Redukcja dawki OCS w skojarzeniu z mepolizumabem</b> (Rozdział 1.3.11.1.2)	beta	83,0%	16,6%	

\* w analizie probabilistycznej szacowano zmienność wyjściowej wartości prawdopodobieństwa zgonu z badania Watson 2007, które stanowiło podstawę obliczenia wartości skorygowanej o 15% i uśrednionej z de Vries 2011.



Wykres 11. Względna różnica kosztów w kolejnych wariantach analizy wrażliwości (PPP; z RSS).



1.6.3.1.2. Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów (PPP+P)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów, z wyszczególnieniem:

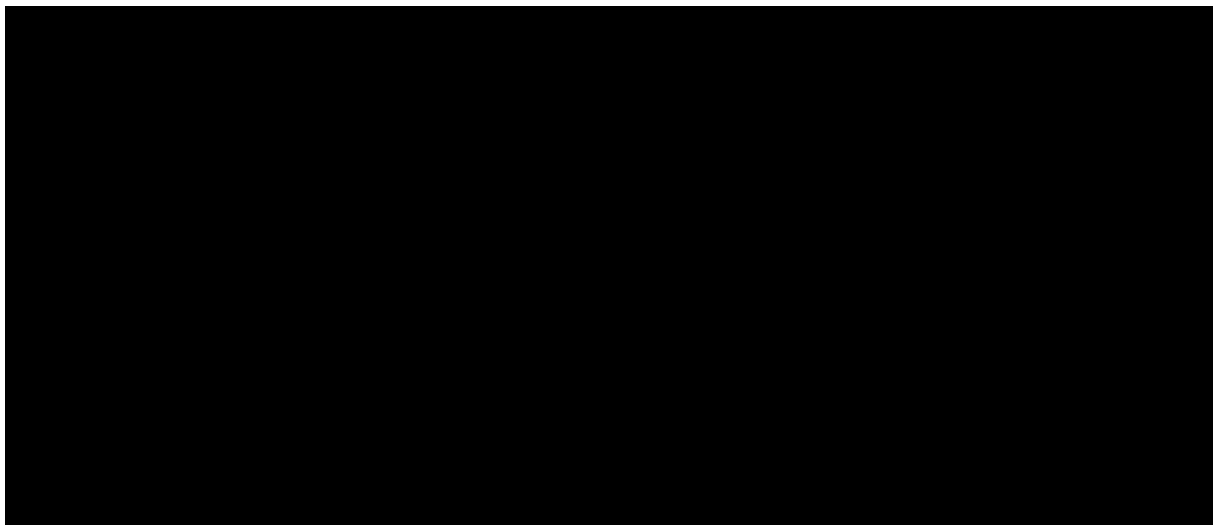
- całkowitych kosztów porównywanych strategii: Mepo + SoC i Oma + SoC,
- inkrementalnego kosztu strategii Mepo + SoC,
- cen zbytu netto produktu Nucala® 100 mg, przy których koszt inkrementalny osiąga wartość 0 zł.

Tabela 96. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Mepo + SoC vs Oma + SoC (PPP+P; z RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Mepo + SoC [zł]	Koszty – Oma + SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	Względna różnica kosztów [%]	Cena progowa Nucala® [zł] *
Wariant podstawowy	██████████	85 283,27	██████████	██████████	██████████
Minimalna dawka omalizumabu (495,76 mg, <i>Jahnz-Różyk 2015b</i> )	██████████	81 391,42	██████████	██████████	██████████
Maksymalna dawka omalizumabu (567,39 mg, <i>Jahnz-Różyk 2015a</i> )	██████████	91 099,63	██████████	██████████	██████████

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Mepo + SoC [zł]	Koszty – Oma + SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	Względna różnica kosztów [%]	Cena progowa Nucala® [zł] *
1 podanie omalizumabu na cykl	██████████	82 230,82	██████████	██████████	██████████
2 podania omalizumabu na cykl	██████████	88 335,71	██████████	██████████	██████████

Wykres 12. Względna różnica kosztów w kolejnych wariantach analizy wrażliwości (PPP+P; z RSS).



**1.6.3.2. Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)**

**1.6.3.2.1. Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)**

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, z wyszczególnieniem:

- całkowitych kosztów porównywanych strategii: Mepo + SoC i Oma + SoC,
- inkrementalnego kosztu strategii Mepo + SoC,



1.6.3.2.2. Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów (PPP+P)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów, z wyszczególnieniem:

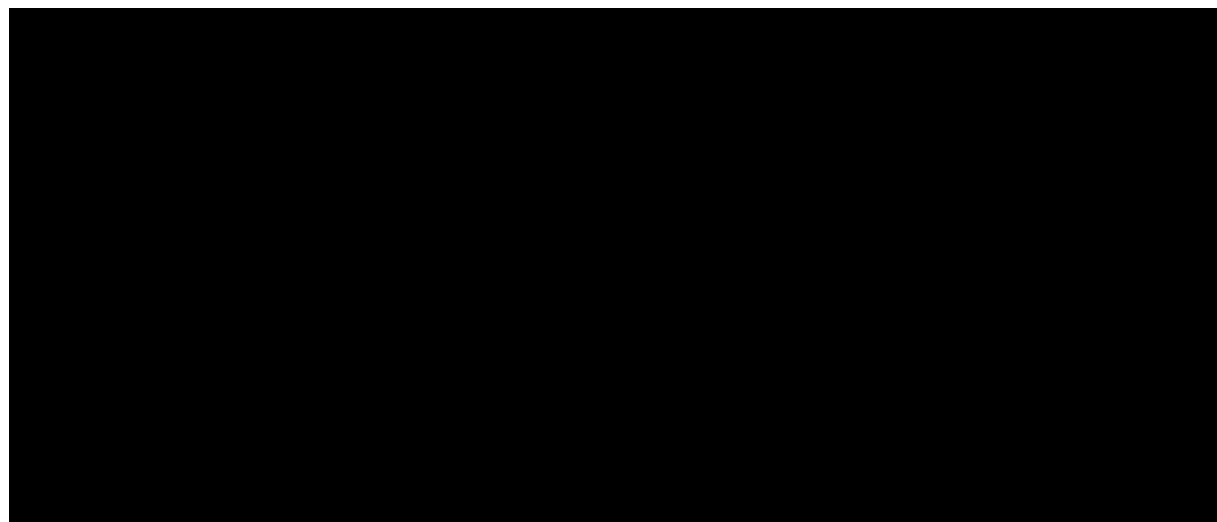
- całkowitych kosztów porównywanych strategii: Mepo + SoC i Oma + SoC,
- inkrementalnego kosztu strategii Mepo + SoC,
- cen zbytu netto produktu Nucala® 100 mg, przy których koszt inkrementalny osiąga wartość 0 zł.

Tabela 98. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Mepo + SoC vs Oma + SoC (PPP+P; bez RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Mepo + SoC [zł]	Koszty – Oma + SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	Względna różnica kosztów [%]	Cena progowa Nucala® [zł] *
Wariant podstawowy	██████████	85 283,27	██████████	██████████	██████████
Minimalna dawka omalizumabu (495,76 mg, <i>Jahnz-Różyk 2015b</i> )	██████████	81 391,42	██████████	██████████	██████████
Maksymalna dawka omalizumabu (567,39 mg, <i>Jahnz-Różyk 2015a</i> )	██████████	91 099,63	██████████	██████████	██████████
1 podanie omalizumabu na cykl	██████████	82 230,82	██████████	██████████	██████████
2 podania omalizumabu na cykl	██████████	88 335,71	██████████	██████████	██████████



Wykres 14. Względna różnica kosztów w kolejnych wariantach analizy wrażliwości (PPP+P; bez RSS).



#### 1.6.4. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla CUA

##### 1.6.4.1. Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)

###### 1.6.4.1.1. Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, z wyszczególnieniem:

- całkowitych kosztów porównywanych strategii oraz kosztów inkrementalnych terapii Mepo + SoC,
- efektów zdrowotnych porównywanych strategii oraz efektu inkrementalnego terapii Mepo + SoC,
- inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności strategii Mepo + SoC,
- cen zbytu netto produktu Nucala® 100 mg, przy których ICUR osiąga wartość progową (125 955 zł/QALY).

Tabela 99. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Mepo + SoC vs SoC (PPP; z RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Mepo + SoC [zł]	Koszty – SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – Mepo + SoC [QALY]	Efekty – SoC [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Nucala® [zł] *
Wariant podstawowy	██████	██████	██████	11,030	9,477	1,554	██████		██████
Dyskontowanie: koszty 5%, efekty 5%	██████	██████	██████	9,463	8,168	1,295	██████	+20,0%	██████
Dyskontowanie: koszty 5%, efekty 0%	██████	██████	██████	17,169	14,542	2,627	██████	-40,9%	██████
Brak dyskontowania	██████	██████	██████	17,169	14,542	2,627	██████	-18,1%	██████
Dyskontowanie: koszty 3,5%, efekty 3,5%	██████	██████	██████	11,030	9,477	1,554	██████	+9,0%	██████
Średni wiek rozpoczynających leczenie mepolizumabem – minimum	██████	██████	██████	11,207	9,802	1,405	██████	+11,7%	██████
Średni wiek rozpoczynających leczenie mepolizumabem – maksimum (MENZA)	██████	██████	██████	10,254	8,822	1,432	██████	+6,0%	██████
Częstość zaostrzeń w grupie Mepo + SoC (przed oceną odpowiedzi na leczenie) – minimum	██████	██████	██████	11,044	9,477	1,567	██████	-0,7%	██████
Częstość zaostrzeń w grupie Mepo + SoC (przed oceną odpowiedzi na leczenie) – maksimum	██████	██████	██████	11,015	9,477	1,538	██████	+0,9%	██████
Częstość zaostrzeń w grupie Mepo + SoC (kontynuujący leczenie) – minimum	██████	██████	██████	11,281	9,477	1,804	██████	-12,0%	██████
Częstość zaostrzeń w grupie Mepo + SoC (kontynuujący leczenie) – maksimum	██████	██████	██████	10,690	9,477	1,214	██████	+24,1%	██████
Częstość zaostrzeń w grupie SoC – minimum	██████	██████	██████	11,232	9,820	1,413	██████	+9,9%	██████
Częstość zaostrzeń w grupie SoC – maksimum	██████	██████	██████	10,825	9,129	1,696	██████	-8,3%	██████
Częstości zaostrzeń skorygowane o wartość wyjściową (MENZA)	██████	██████	██████	8,932	6,954	1,978	██████	-25,6%	██████
Częstości zaostrzeń skorygowane o wartość wyjściową (Jahnz-Różyk 2014)	██████	██████	██████	8,026	5,942	2,084	██████	-31,8%	██████
Odsetek spełniających kryteria kontynuacji leczenia mepolizumabem – minimum	██████	██████	██████	10,990	9,477	1,514	██████	+0,1%	██████



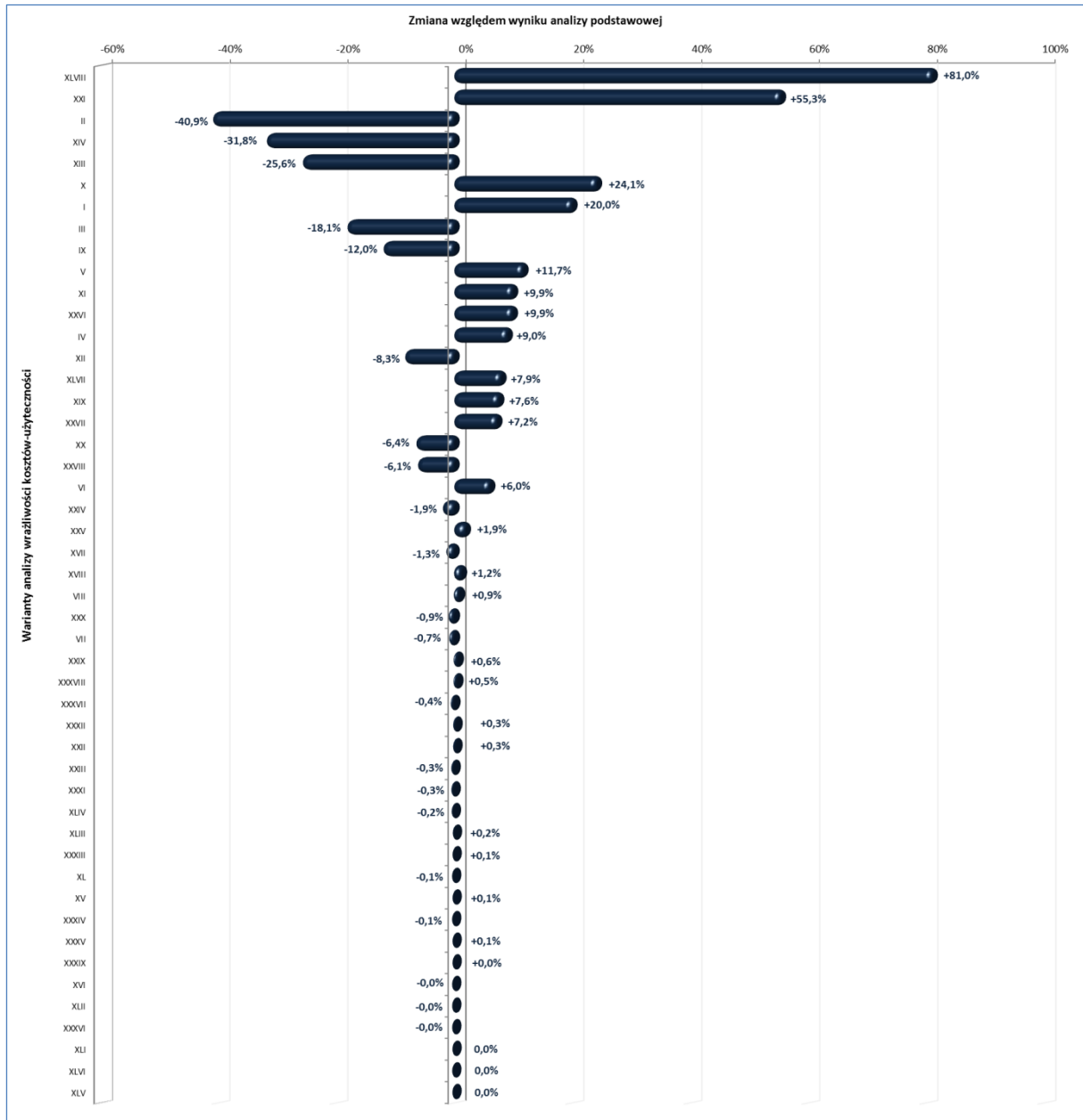
Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Mepo + SoC [zł]	Koszty – SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – Mepo + SoC [QALY]	Efekty – SoC [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Nucala® [zł] *
Odsetek spełniających kryteria kontynuacji leczenia mepolizumabem – maksimum	██████	██████	██████	11,063	9,477	1,587	██████	-0,0%	██████
Prawdopodobieństwo zakończenia udziału w programie – minimum	██████	██████	██████	11,806	9,477	2,330	██████	-1,3%	██████
Prawdopodobieństwo zakończenia udziału w programie – maksimum	██████	██████	██████	10,628	9,477	1,152	██████	+1,2%	██████
Ryzyko zgonu związanego z astmą – minimum	██████	██████	██████	11,398	9,943	1,455	██████	+7,6%	██████
Ryzyko zgonu związanego z astmą – maksimum	██████	██████	██████	10,663	9,015	1,648	██████	-6,4%	██████
Ryzyko zgonu związanego z astmą – na podstawie badań Watson 2007 i NRAD	██████	██████	██████	12,825	11,794	1,031	██████	+55,3%	██████
Odsetek zaostreżeń wymagających hospitalizacji – minimum	██████	██████	██████	11,039	9,489	1,550	██████	+0,3%	██████
Odsetek zaostreżeń wymagających hospitalizacji – maksimum	██████	██████	██████	11,022	9,465	1,557	██████	-0,3%	██████
Użyteczności związane z leczeniem – minimum	██████	██████	██████	10,662	9,078	1,584	██████	-1,9%	██████
Użyteczności związane z leczeniem – maksimum	██████	██████	██████	11,386	9,861	1,525	██████	+1,9%	██████
Użyteczności związane z leczeniem – DREAM + Lloyd 2007	██████	██████	██████	11,529	10,115	1,414	██████	+9,9%	██████
Użyteczność w grupie Mepo + SoC (tylko kontynuujący leczenie) – minimum	██████	██████	██████	10,925	9,477	1,449	██████	+7,2%	██████
Użyteczność w grupie Mepo + SoC (tylko kontynuujący leczenie) – maksimum	██████	██████	██████	11,132	9,477	1,655	██████	-6,1%	██████
Redukcja użyteczności związana z zaostreżeniami - minimum	██████	██████	██████	11,066	9,522	1,544	██████	+0,6%	██████
Redukcja użyteczności związana z zaostreżeniami - maksimum	██████	██████	██████	10,979	9,412	1,567	██████	-0,9%	██████
Koszt SoC – minimum	██████	██████	██████	11,030	9,477	1,554	██████	-0,3%	██████

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Mepo + SoC [zł]	Koszty – SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – Mepo + SoC [QALY]	Efekty – SoC [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Nucala® [zł] *
Koszt SoC – maksimum	██████	██████	██████	11,030	9,477	1,554	██████	+0,3%	██████
Odsetek chorych stosujących OCS – minimum	██████	██████	██████	11,030	9,477	1,554	██████	+0,1%	██████
Odsetek chorych stosujących OCS – maksimum	██████	██████	██████	11,030	9,477	1,554	██████	-0,1%	██████
Wysokość redukcji dawki OCS podczas leczenia mepolizumabem – minimum	██████	██████	██████	11,030	9,477	1,554	██████	+0,1%	██████
Wysokość redukcji dawki OCS podczas leczenia mepolizumabem – maksimum	██████	██████	██████	11,030	9,477	1,554	██████	-0,0%	██████
Wysokość ryczałtu diagnostycznego – minimum	██████	██████	██████	11,030	9,477	1,554	██████	-0,4%	██████
Wysokość ryczałtu diagnostycznego – maksimum	██████	██████	██████	11,030	9,477	1,554	██████	+0,5%	██████
Koszt monitorowania SoC – minimum	██████	██████	██████	11,030	9,477	1,554	██████	+0,0%	██████
Koszt monitorowania SoC – maksimum	██████	██████	██████	11,030	9,477	1,554	██████	-0,1%	██████
Koszt leczenia zaostrzeń astmy – minimum	██████	██████	██████	11,030	9,477	1,554	██████	+0,0%	██████
Koszt leczenia zaostrzeń astmy – maksimum	██████	██████	██████	11,030	9,477	1,554	██████	-0,0%	██████
Wysokość redukcji użyteczności związana z wystąpieniem powikłań terapii OCS – minimum	██████	██████	██████	11,073	9,521	1,551	██████	+0,2%	██████
Wysokość redukcji użyteczności związana z powikłaniami terapii OCS – maksimum	██████	██████	██████	10,983	9,426	1,556	██████	-0,2%	██████
Koszty leczenia powikłań terapii OCS – minimum	██████	██████	██████	11,030	9,477	1,554	██████	+0,0%	██████
Koszty leczenia powikłań terapii OCS – maksimum	██████	██████	██████	11,030	9,477	1,554	██████	-0,0%	██████
Horyzont czasowy – 30 lat	██████	██████	██████	10,470	9,037	1,433	██████	+7,9%	██████
Horyzont czasowy – 10 lat	██████	██████	██████	6,007	5,303	0,704	██████	+81,0%	██████

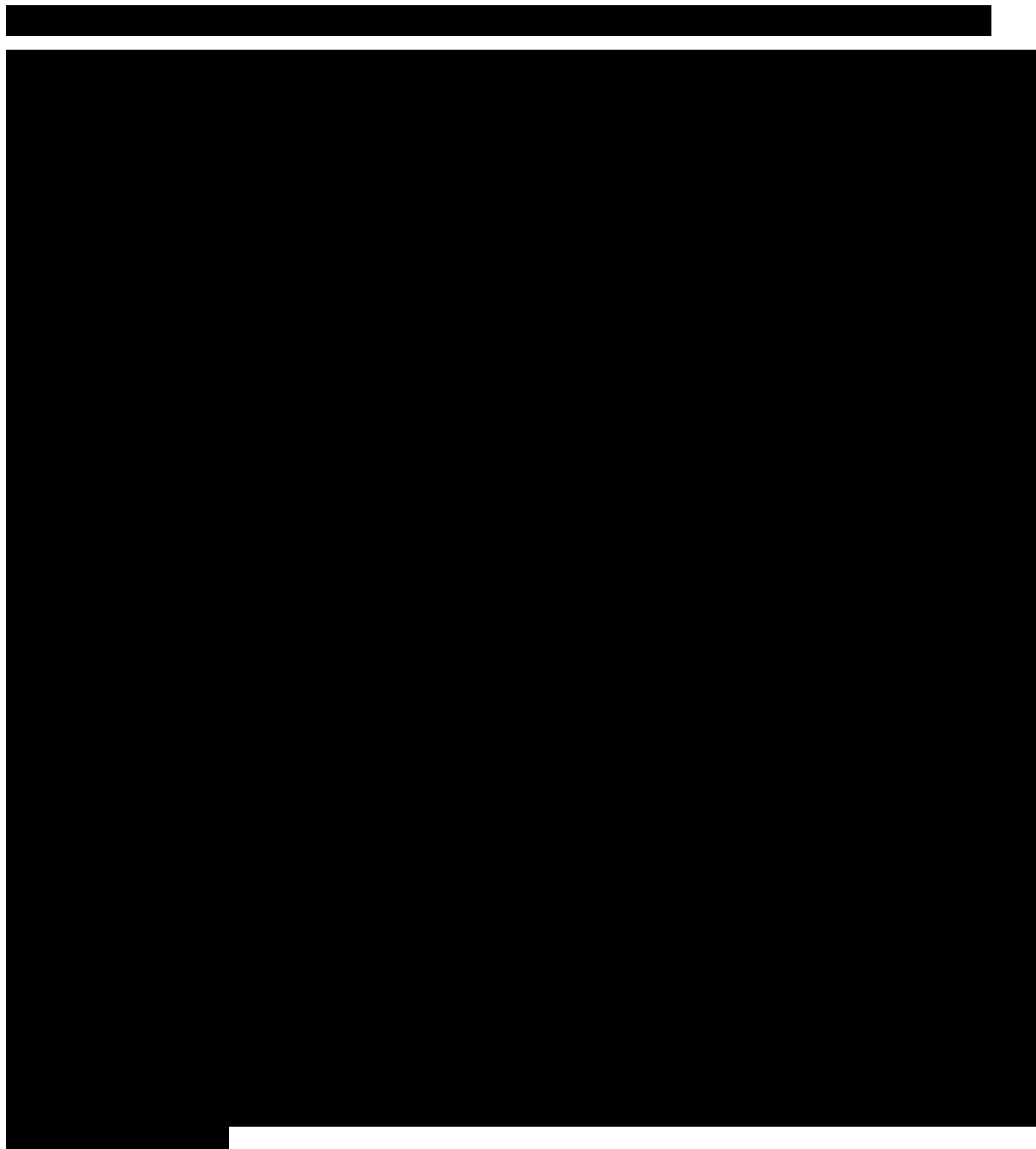
\* Cena zbytu netto za opakowanie Nucala®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości proggu kosztowej efektywności (125 955 zł/QALY)

We wszystkich wariantach analizy wrażliwości, dzięki zastosowaniu produktu Nucala® zamiast wyłącznie leczenia standardowego uzyskiwano dodatkowy efekt zdrowotny przy zwiększonych wydatkach płatnika publicznego. Zakres zmian wartości parametru ICUR wyniósł od **-40,9%** do **+81,0%**.

Wykres 15. Zmiany wartości parametrów ICUR względem analizy podstawowej (PPP; z RSS).



Analiza wrażliwości wykazała niewielką asymetrię uzyskanych wyników przejawiającą się większą liczbą wartości ICUR wyższych od wariantu podstawowego. Niemniej jednak, można wnioskować, że uzyskano dobrą stabilność modelu oraz niewielką zmienność wyników w analizowanych wariantach.



Istotny wzrost wartości parametru ICUR miał miejsce w wariantach:

- XLVIII (horyzont czasowy – 10 lat, +81,0%);
- XXI (ryzyko zgonu związanego z astmą – na podstawie badań *Watson 2007* i *NRAD*, +55,3%);
- X (częstość zaostrzeń w grupie Mepo + SoC (kontynuujący leczenie) – maksimum, +24,1%);
- I (dyskontowanie: koszty 5%, efekty 5%, +20,0%);
- V (średni wiek rozpoczynających leczenie mepolizumabem – minimum, +11,7%);
- XI (częstość zaostrzeń w grupie SoC – minimum, +9,9%);
- XXVI (użyteczności związane z leczeniem – *DREAM* + *Lloyd 2007*, +9,9%);

- IV (dyskontowanie: koszty 3,5%, efekty 3,5%, +9,0%);
- XLVII (horyzont czasowy – 30 lat, +7,9%);
- XIX (ryzyko zgonu związanego z astmą – minimum, +7,6%);
- XXVII (użyteczność w grupie Mepo + SoC (tylko kontynuujący leczenie) – minimum, +7,2%);
- VI (średni wiek rozpoczynających leczenie mepolizumabem – maksimum (MENSA), +6,0%).

Pogorszenie (wzrost) wartości parametru ICUR wiąże się m.in. z obniżeniem skuteczności mepolizumabu i jego wpływu na jakość życia. Duży wpływ na wynik analizy miało ograniczenie horyzontu czasowego, jednakże nawet skrócenie go do 30 lat jest założeniem bardzo konserwatywnym, gdyż ok. 28% chorych w grupie SoC i 34% w grupie Mepo + SoC w analizie nadal żyje w tym punkcie czasowym. Zauważalne, ale stosunkowo niewielkie pogorszenie wyniku analizy nastąpiło w wyniku zmiany wyjściowego średniego wieku kohorty. Zmiana ta nie jest symetryczna ze względu na nieciągły charakter wartości prawdopodobieństw zgonu, tzn. skokowa zmiana między przedziałami wiekowymi 17-44 i 45+, powoduje, że przy wartości minimum charakter zmiany w modelu nie jest spójny ze zmianą w kierunku przeciwnym – im wyższy wiek, tym niższy zyskany efekt i pogorszenie wartości ICUR.

Istotne zmniejszenie wartości parametru ICUR miało miejsce w wariantach:

- II (dyskontowanie: koszty 5%, efekty 0%, -40,9%);
- XIV (częstości zaostrzeń skorygowane o wartość wyjściową (Jahnz-Różyk 2014), -31,8%);
- XIII (częstości zaostrzeń skorygowane o wartość wyjściową (MENSA), -25,7%);
- III (brak dyskontowania, -18,2%);
- IX (częstość zaostrzeń w grupie Mepo + SoC (kontynuujący leczenie) – minimum, -12,0%);
- XII (częstość zaostrzeń w grupie SoC – maksimum, -8,3%);
- XX (ryzyko zgonu związanego z astmą – maksimum, -6,4%);
- XXVIII (użyteczność w grupie Mepo + SoC (tylko kontynuujący leczenie) – minimum, -6,1%).

Poprawa wartości parametru ICUR wiąże się m.in. ze zwiększeniem skuteczności mepolizumabu i jego wpływu na jakość życia, lub ich pogorszeniem podczas samego leczenia standardowego.

W pozostałych wariantach analizy wrażliwości, obserwowane zmiany ICUR nie przekraczają 5% procent, co pozwala wnioskować, że pozostałe parametry (np. koszty inne niż koszty mepolizumabu, czy konsekwencje powikłań przewlekłej terapii OCS) nie mają realnego wpływu na koszty efektywności ocenianych scenariuszy u chorych z ciężką oporną na leczenie astmą eozynofilową.

#### 1.6.4.1.2. Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów (PPP+P)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów, z wyszczególnieniem:

- całkowitych kosztów porównywanych strategii oraz kosztów inkrementalnych terapii Mepo + SoC,
- efektów zdrowotnych porównywanych strategii oraz efektu inkrementalnego terapii Mepo + SoC,
- inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności strategii Mepo + SoC,
- cen zbytu netto produktu Nucala® 100 mg, przy których ICUR osiąga wartość progową (125 955 zł/QALY).

Tabela 100. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Mepo + SoC vs SoC (PPP+P; z RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Mepo + SoC [zł]	Koszty – SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – Mepo + SoC [QALY]	Efekty – SoC [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Nucala® [zł] *
Wariant podstawowy	████	████	████	11,030	9,477	1,554	████		████
Dyskontowanie: koszty 5%, efekty 5%	████	████	████	9,463	8,168	1,295	████	+20,0%	████
Dyskontowanie: koszty 5%, efekty 0%	████	████	████	17,169	14,542	2,627	████	-40,9%	████
Brak dyskontowania	████	████	████	17,169	14,542	2,627	████	-18,0%	████
Dyskontowanie: koszty 3,5%, efekty 3,5%	████	████	████	11,030	9,477	1,554	████	+9,0%	████
Średni wiek rozpoczynających leczenie mepolizumabem – minimum	████	████	████	11,207	9,802	1,405	████	+11,6%	████
Średni wiek rozpoczynających leczenie mepolizumabem – maksimum (MENZA)	████	████	████	10,254	8,822	1,432	████	+6,0%	████
Częstość zaostrzeń w grupie Mepo + SoC (przed oceną odpowiedzi na leczenie) – minimum	████	████	████	11,044	9,477	1,567	████	-0,7%	████
Częstość zaostrzeń w grupie Mepo + SoC (przed oceną odpowiedzi na leczenie) – maksimum	████	████	████	11,015	9,477	1,538	████	+0,9%	████
Częstość zaostrzeń w grupie Mepo + SoC (kontynuujący leczenie) – minimum	████	████	████	11,281	9,477	1,804	████	-11,9%	████
Częstość zaostrzeń w grupie Mepo + SoC (kontynuujący leczenie) – maksimum	████	████	████	10,690	9,477	1,214	████	+24,1%	████
Częstość zaostrzeń w grupie SoC – minimum	████	████	████	11,232	9,820	1,413	████	+9,9%	████
Częstość zaostrzeń w grupie SoC – maksimum	████	████	████	10,825	9,129	1,696	████	-8,3%	████
Częstości zaostrzeń skorygowane o wartość wyjściową (MENZA)	████	████	████	8,932	6,954	1,978	████	-25,6%	████
Częstości zaostrzeń skorygowane o wartość wyjściową (Jahnz-Różyk 2014)	████	████	████	8,026	5,942	2,084	████	-31,7%	████
Odsetek spełniających kryteria kontynuacji leczenia mepolizumabem – minimum	████	████	████	10,990	9,477	1,514	████	+0,1%	████

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Mepo + SoC [zł]	Koszty – SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – Mepo + SoC [QALY]	Efekty – SoC [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Nucala® [zł] *
Odsetek spełniających kryteria kontynuacji leczenia mepolizumabem – maksimum	██████	██████	██████	11,063	9,477	1,587	██████	-0,0%	██████
Prawdopodobieństwo zakończenia udziału w programie – minimum	██████	██████	██████	11,806	9,477	2,330	██████	-1,3%	██████
Prawdopodobieństwo zakończenia udziału w programie – maksimum	██████	██████	██████	10,628	9,477	1,152	██████	+1,2%	██████
Ryzyko zgonu związanego z astmą – minimum	██████	██████	██████	11,398	9,943	1,455	██████	+7,5%	██████
Ryzyko zgonu związanego z astmą – maksimum	██████	██████	██████	10,663	9,015	1,648	██████	-6,4%	██████
Ryzyko zgonu związanego z astmą – na podstawie badań Watson 2007 i NRAD	██████	██████	██████	12,825	11,794	1,031	██████	+55,2%	██████
Odsetek zaostżeń wymagających hospitalizacji – minimum	██████	██████	██████	11,039	9,489	1,550	██████	+0,3%	██████
Odsetek zaostżeń wymagających hospitalizacji – maksimum	██████	██████	██████	11,022	9,465	1,557	██████	-0,3%	██████
Użyteczności związane z leczeniem – minimum	██████	██████	██████	10,662	9,078	1,584	██████	-1,9%	██████
Użyteczności związane z leczeniem – maksimum	██████	██████	██████	11,386	9,861	1,525	██████	+1,9%	██████
Użyteczności związane z leczeniem – DREAM + Lloyd 2007	██████	██████	██████	11,529	10,115	1,414	██████	+9,9%	██████
Użyteczność w grupie Mepo + SoC (tylko kontynuujący leczenie) – minimum	██████	██████	██████	10,925	9,477	1,449	██████	+7,2%	██████
Użyteczność w grupie Mepo + SoC (tylko kontynuujący leczenie) – maksimum	██████	██████	██████	11,132	9,477	1,655	██████	-6,1%	██████
Redukcja użyteczności związana z zaostżeniami - minimum	██████	██████	██████	11,066	9,522	1,544	██████	+0,6%	██████
Redukcja użyteczności związana z zaostżeniami - maksimum	██████	██████	██████	10,979	9,412	1,567	██████	-0,9%	██████
Koszt SoC – minimum	██████	██████	██████	11,030	9,477	1,554	██████	-0,3%	██████



Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Mepo + SoC [zł]	Koszty – SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – Mepo + SoC [QALY]	Efekty – SoC [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Nucala® [zł] *
Koszt SoC – maksimum	██████	██████	██████	11,030	9,477	1,554	██████	+0,4%	██████
Odsetek chorych stosujących OCS – minimum	██████	██████	██████	11,030	9,477	1,554	██████	+0,1%	██████
Odsetek chorych stosujących OCS – maksimum	██████	██████	██████	11,030	9,477	1,554	██████	-0,1%	██████
Wysokość redukcji dawki OCS podczas leczenia mepolizumabem – minimum	██████	██████	██████	11,030	9,477	1,554	██████	+0,1%	██████
Wysokość redukcji dawki OCS podczas leczenia mepolizumabem – maksimum	██████	██████	██████	11,030	9,477	1,554	██████	-0,1%	██████
Wysokość ryczaftu diagnostycznego – minimum	██████	██████	██████	11,030	9,477	1,554	██████	-0,4%	██████
Wysokość ryczaftu diagnostycznego – maksimum	██████	██████	██████	11,030	9,477	1,554	██████	+0,5%	██████
Koszt monitorowania SoC – minimum	██████	██████	██████	11,030	9,477	1,554	██████	+0,0%	██████
Koszt monitorowania SoC – maksimum	██████	██████	██████	11,030	9,477	1,554	██████	-0,1%	██████
Koszt leczenia zaostrzeń astmy – minimum	██████	██████	██████	11,030	9,477	1,554	██████	+0,0%	██████
Koszt leczenia zaostrzeń astmy – maksimum	██████	██████	██████	11,030	9,477	1,554	██████	-0,0%	██████
Wysokość redukcji użyteczności związana z wystąpieniem powikłań terapii OCS – minimum	██████	██████	██████	11,073	9,521	1,551	██████	+0,2%	██████
Wysokość redukcji użyteczności związana z powikłaniami terapii OCS – maksimum	██████	██████	██████	10,983	9,426	1,556	██████	-0,2%	██████
Koszty leczenia powikłań terapii OCS – minimum	██████	██████	██████	11,030	9,477	1,554	██████	+0,0%	██████
Koszty leczenia powikłań terapii OCS – maksimum	██████	██████	██████	11,030	9,477	1,554	██████	-0,0%	██████
Horyzont czasowy – 30 lat	██████	██████	██████	10,470	9,037	1,433	██████	+7,9%	██████
Horyzont czasowy – 10 lat	██████	██████	██████	6,007	5,303	0,704	██████	+80,9%	██████

\* Cena zbytu netto za opakowanie Nucala®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości proggu kosztowej efektywności (125 955 zł/QALY)

We wszystkich wariantach analizy wrażliwości, dzięki zastosowaniu produktu Nucala® zamiast wyłącznie leczenia standardowego uzyskiwano dodatkowy efekt zdrowotny przy zwiększonych wydatkach płatnika publicznego. Zakres zmian wartości parametru ICUR wyniósł od **-40,9%** do **+80,9%**.

Ponieważ oszacowane parametry kosztowe z obu perspektyw były bardzo zbliżone, wnioskowanie z analizy wrażliwości przy założeniu perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów (PPP+P) jest praktycznie identyczne jak w przypadku perspektywy tylko płatnika publicznego (PPP).

#### **1.6.4.2. Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)**

##### **1.6.4.2.1. Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)**

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, z wyszczególnieniem:

- całkowitych kosztów porównywanych strategii oraz kosztów inkrementalnych terapii Mepo + SoC,
- efektów zdrowotnych porównywanych strategii oraz efektu inkrementalnego terapii Mepo + SoC,
- inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności strategii Mepo + SoC,
- cen zbytu netto produktu Nucala® 100 mg, przy których ICUR osiąga wartość progową (125 955 zł/QALY).

Tabela 101. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Mepo + SoC vs SoC (PPP; bez RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Mepo + SoC [zł]	Koszty – SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – Mepo + SoC [QALY]	Efekty – SoC [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Nucala® [zł] *
Wariant podstawowy	██████	██████	██████	11,030	9,477	1,554	██████		██████
Dyskontowanie: koszty 5%, efekty 5%	██████	██████	██████	9,463	8,168	1,295	██████	+20,0%	██████
Dyskontowanie: koszty 5%, efekty 0%	██████	██████	██████	17,169	14,542	2,627	██████	-40,9%	██████
Brak dyskontowania	██████	██████	██████	17,169	14,542	2,627	██████	-18,2%	██████
Dyskontowanie: koszty 3,5%, efekty 3,5%	██████	██████	██████	11,030	9,477	1,554	██████	+9,0%	██████
Średni wiek rozpoczynających leczenie mepolizumabem – minimum	██████	██████	██████	11,207	9,802	1,405	██████	+11,7%	██████
Średni wiek rozpoczynających leczenie mepolizumabem – maksimum (MENZA)	██████	██████	██████	10,254	8,822	1,432	██████	+6,0%	██████
Częstość zaostrzeń w grupie Mepo + SoC (przed oceną odpowiedzi na leczenie) – minimum	██████	██████	██████	11,044	9,477	1,567	██████	-0,7%	██████
Częstość zaostrzeń w grupie Mepo + SoC (przed oceną odpowiedzi na leczenie) – maksimum	██████	██████	██████	11,015	9,477	1,538	██████	+0,9%	██████
Częstość zaostrzeń w grupie Mepo + SoC (kontynuujący leczenie) – minimum	██████	██████	██████	11,281	9,477	1,804	██████	-12,0%	██████
Częstość zaostrzeń w grupie Mepo + SoC (kontynuujący leczenie) – maksimum	██████	██████	██████	10,690	9,477	1,214	██████	+24,2%	██████
Częstość zaostrzeń w grupie SoC – minimum	██████	██████	██████	11,232	9,820	1,413	██████	+9,9%	██████
Częstość zaostrzeń w grupie SoC – maksimum	██████	██████	██████	10,825	9,129	1,696	██████	-8,3%	██████
Częstości zaostrzeń skorygowane o wartość wyjściową (MENZA)	██████	██████	██████	8,932	6,954	1,978	██████	-25,7%	██████
Częstości zaostrzeń skorygowane o wartość wyjściową (Jahnz-Różyk 2014)	██████	██████	██████	8,026	5,942	2,084	██████	-31,8%	██████
Odsetek spełniających kryteria kontynuacji leczenia mepolizumabem – minimum	██████	██████	██████	10,990	9,477	1,514	██████	+0,1%	██████

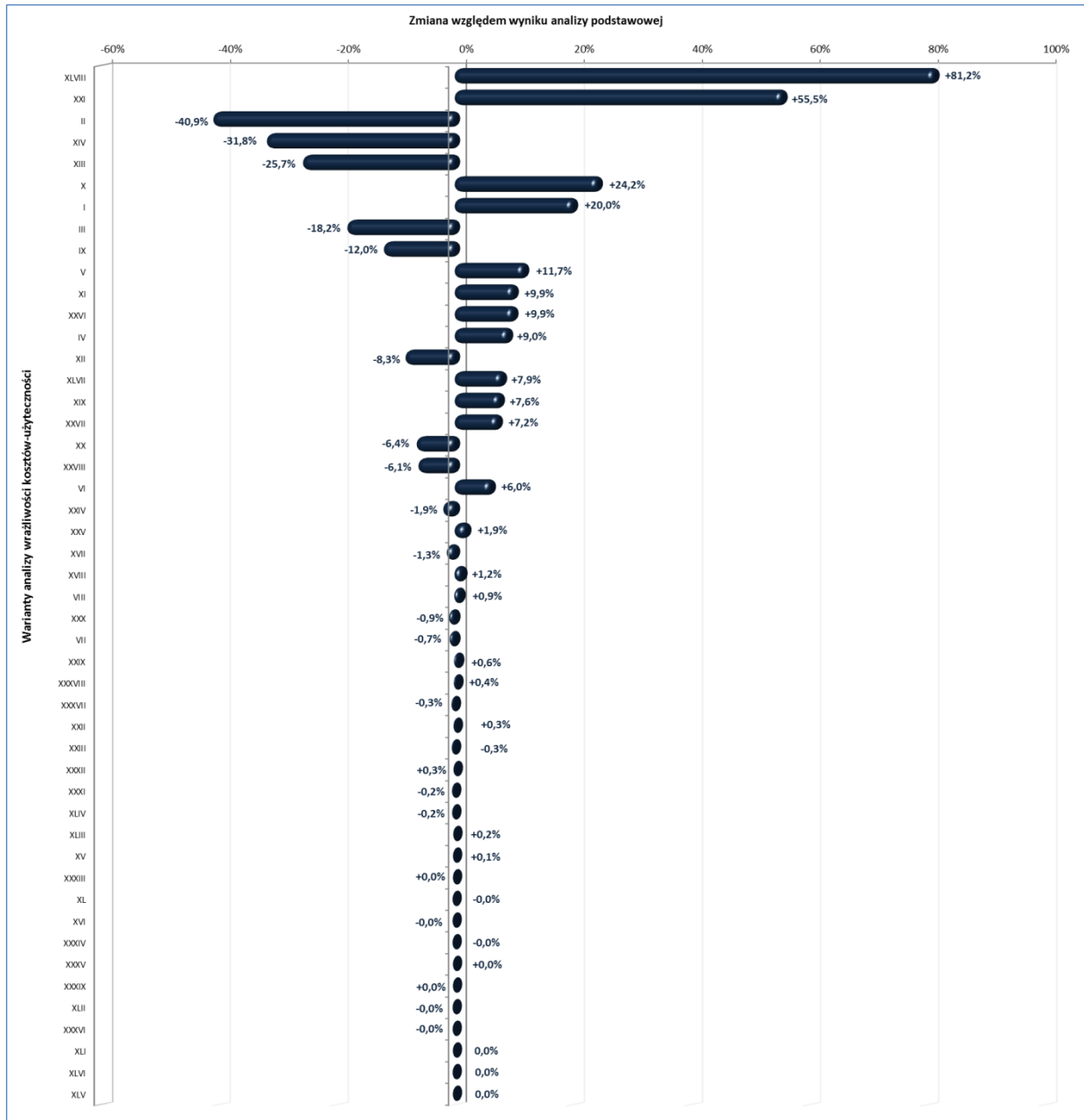
Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Mepo + SoC [zł]	Koszty – SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – Mepo + SoC [QALY]	Efekty – SoC [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Nucala® [zł] *
Odsetek spełniających kryteria kontynuacji leczenia mepolizumabem – maksimum	██████	██████	██████	11,063	9,477	1,587	██████	-0,0%	██████
Prawdopodobieństwo zakończenia udziału w programie – minimum	██████	██████	██████	11,806	9,477	2,330	██████	-1,3%	██████
Prawdopodobieństwo zakończenia udziału w programie – maksimum	██████	██████	██████	10,628	9,477	1,152	██████	+1,2%	██████
Ryzyko zgonu związanego z astmą – minimum	██████	██████	██████	11,398	9,943	1,455	██████	+7,6%	██████
Ryzyko zgonu związanego z astmą – maksimum	██████	██████	██████	10,663	9,015	1,648	██████	-6,4%	██████
Ryzyko zgonu związanego z astmą – na podstawie badań Watson 2007 i NRAD	██████	██████	██████	12,825	11,794	1,031	██████	+55,5%	██████
Odsetek zaostżeń wymagających hospitalizacji – minimum	██████	██████	██████	11,039	9,489	1,550	██████	+0,3%	██████
Odsetek zaostżeń wymagających hospitalizacji – maksimum	██████	██████	██████	11,022	9,465	1,557	██████	-0,3%	██████
Użyteczności związane z leczeniem – minimum	██████	██████	██████	10,662	9,078	1,584	██████	-1,9%	██████
Użyteczności związane z leczeniem – maksimum	██████	██████	██████	11,386	9,861	1,525	██████	+1,9%	██████
Użyteczności związane z leczeniem – DREAM + Lloyd 2007	██████	██████	██████	11,529	10,115	1,414	██████	+9,9%	██████
Użyteczność w grupie Mepo + SoC (tylko kontynuujący leczenie) – minimum	██████	██████	██████	10,925	9,477	1,449	██████	+7,2%	██████
Użyteczność w grupie Mepo + SoC (tylko kontynuujący leczenie) – maksimum	██████	██████	██████	11,132	9,477	1,655	██████	-6,1%	██████
Redukcja użyteczności związana z zaostżeniami - minimum	██████	██████	██████	11,066	9,522	1,544	██████	+0,6%	██████
Redukcja użyteczności związana z zaostżeniami - maksimum	██████	██████	██████	10,979	9,412	1,567	██████	-0,9%	██████
Koszt SoC – minimum	██████	██████	██████	11,030	9,477	1,554	██████	-0,2%	██████

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Mepo + SoC [zł]	Koszty – SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – Mepo + SoC [QALY]	Efekty – SoC [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Nucala® [zł] *
Koszt SoC – maksimum	██████	██████	██████	11,030	9,477	1,554	██████	+0,3%	██████
Odsetek chorych stosujących OCS – minimum	██████	██████	██████	11,030	9,477	1,554	██████	+0,0%	██████
Odsetek chorych stosujących OCS – maksimum	██████	██████	██████	11,030	9,477	1,554	██████	-0,0%	██████
Wysokość redukcji dawki OCS podczas leczenia mepolizumabem – minimum	██████	██████	██████	11,030	9,477	1,554	██████	+0,0%	██████
Wysokość redukcji dawki OCS podczas leczenia mepolizumabem – maksimum	██████	██████	██████	11,030	9,477	1,554	██████	-0,0%	██████
Wysokość ryczałtu diagnostycznego – minimum	██████	██████	██████	11,030	9,477	1,554	██████	-0,3%	██████
Wysokość ryczałtu diagnostycznego – maksimum	██████	██████	██████	11,030	9,477	1,554	██████	+0,4%	██████
Koszt monitorowania SoC – minimum	██████	██████	██████	11,030	9,477	1,554	██████	+0,0%	██████
Koszt monitorowania SoC – maksimum	██████	██████	██████	11,030	9,477	1,554	██████	-0,0%	██████
Koszt leczenia zaostrzeń astmy – minimum	██████	██████	██████	11,030	9,477	1,554	██████	+0,0%	██████
Koszt leczenia zaostrzeń astmy – maksimum	██████	██████	██████	11,030	9,477	1,554	██████	-0,0%	██████
Wysokość redukcji użyteczności związana z wystąpieniem powikłań terapii OCS – minimum	██████	██████	██████	11,073	9,521	1,551	██████	+0,2%	██████
Wysokość redukcji użyteczności związana z powikłaniami terapii OCS – maksimum	██████	██████	██████	10,983	9,426	1,556	██████	-0,2%	██████
Koszty leczenia powikłań terapii OCS – minimum	██████	██████	██████	11,030	9,477	1,554	██████	+0,0%	██████
Koszty leczenia powikłań terapii OCS – maksimum	██████	██████	██████	11,030	9,477	1,554	██████	-0,0%	██████
Horyzont czasowy – 30 lat	██████	██████	██████	10,470	9,037	1,433	██████	+7,9%	██████
Horyzont czasowy – 10 lat	██████	██████	██████	6,007	5,303	0,704	██████	+81,2%	██████

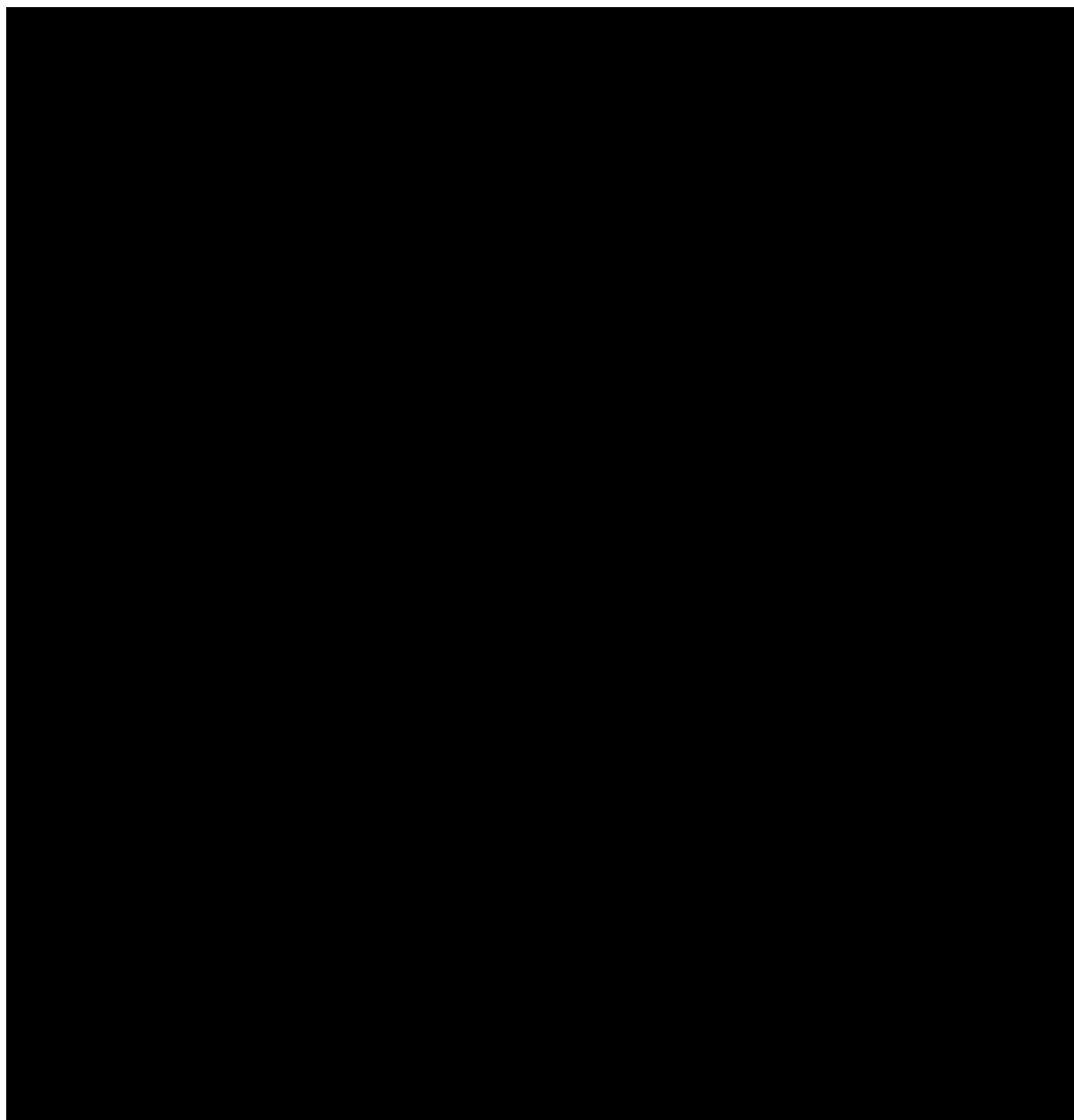
\* Cena zbytu netto za opakowanie Nucala®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progę kosztowej efektywności (125 955 zł/QALY)

We wszystkich wariantach analizy wrażliwości, dzięki zastosowaniu produktu Nucala® zamiast wyłącznie leczenia standardowego uzyskiwano dodatkowy efekt zdrowotny przy zwiększonych wydatkach płatnika publicznego. Zakres zmian wartości parametru ICUR wyniósł od **-40,9%** do **+81,2%**.

Wykres 17. Zmiany wartości parametrów ICUR względem analizy podstawowej (PPP; bez RSS).



Analiza wrażliwości wykazała niewielką asymetrię uzyskanych wyników przejawiającą się większą liczbą wartości ICUR wyższych od wariantu podstawowego. Niemniej jednak, można wnioskować, że uzyskano dobrą stabilność modelu oraz niewielką zmienność wyników w analizowanych wariantach.



0 – wariant podstawowy.

Istotny wzrost wartości parametru ICUR miał miejsce w tych samych wariantach, co w przypadku uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka:

- XLVIII (horyzont czasowy – 10 lat, +81,2%);
- XXI (ryzyko zgonu związanego z astmą – na podstawie badań *Watson 2007* i *NRAD*, +55,5%);
- X (częstość zaostrzeń w grupie Mepo + SoC (kontynuujący leczenie) – maksimum, +24,2%);
- I (dyskontowanie: koszty 5%, efekty 5%, +20,0%);
- V (średni wiek rozpoczynających leczenie mepolizumabem – minimum, +11,7%);
- XI (częstość zaostrzeń w grupie SoC – minimum, +9,9%);

- XXVI (użyteczności związane z leczeniem – *DREAM + Lloyd 2007*, +9,9%);
- IV (dyskontowanie: koszty 3,5%, efekty 3,5%, +9,0%);
- XLVII (horyzont czasowy – 30 lat, +7,9%);
- XIX (ryzyko zgonu związanego z astmą – minimum, +7,6%);
- XXVII (użyteczność w grupie Mepo + SoC (tylko kontynuujący leczenie) – minimum, +7,2%);
- VI (średni wiek rozpoczynających leczenie mepolizumabem – maksimum (*MENSA*), +6,0%).

Pogorszenie (wzrost) wartości parametru ICUR wiąże się m.in. z obniżeniem skuteczności mepolizumabu i jego wpływu na jakość życia. Duży wpływ na wynik analizy miało ograniczenie horyzontu czasowego, jednakże nawet skrócenie go do 30 lat jest założeniem bardzo konserwatywnym, gdyż ok. 28% chorych w grupie SoC i 34% w grupie Mepo + SoC w analizie nadal żyje w tym punkcie czasowym. Zauważalne, ale stosunkowo niewielkie pogorszenie wyniku analizy nastąpiło w wyniku zmiany wyjściowego średniego wieku kohorty. Zmiana ta nie jest symetryczna ze względu na nieciągły charakter wartości prawdopodobieństw zgonu, tzn. skokowa zmiana między przedziałami wiekowymi 17-44 i 45+, powoduje, że przy wartości minimum charakter zmiany w modelu nie jest spójny ze zmianą w kierunku przeciwnym – im wyższy wiek, tym niższy zyskany efekt i pogorszenie wartości ICUR.

Istotne zmniejszenie wartości parametru ICUR miało miejsce w wariantach:

- II (dyskontowanie: koszty 5%, efekty 0%, -40,9%);
- XIV (częstość zaostrzeń skorygowane o wartość wyjściową (*Jahnz-Różyk 2014*), -31,8%);
- XIII (częstość zaostrzeń skorygowane o wartość wyjściową (*MENSA*), -25,7%);
- III (brak dyskontowania, -18,2%);
- IX (częstość zaostrzeń w grupie Mepo + SoC (kontynuujący leczenie) – minimum, -12,0%);
- XII (częstość zaostrzeń w grupie SoC – maksimum, -8,3%);
- XX (ryzyko zgonu związanego z astmą – maksimum, -6,4%);
- XXVIII (użyteczność w grupie Mepo + SoC (tylko kontynuujący leczenie) – minimum, -6,1%).

Poprawa wartości parametru ICUR wiąże się m.in. ze zwiększeniem skuteczności mepolizumabu i jego wpływu na jakość życia, lub ich pogorszeniem podczas samego leczenia standardowego.

W pozostałych wariantach analizy wrażliwości, obserwowane zmiany ICUR nie przekraczają 5% procent, co pozwala wnioskować, że pozostałe parametry (np. koszty inne niż koszty mepolizumabu, czy konsekwencje powikłań przewlekłej terapii OCS) nie mają realnego wpływu na koszty efektywności ocenianych scenariuszy u chorych z ciężką oporną na leczenie astmą eozynofilową.



#### 1.6.4.2.2. Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów (PPP+P)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów, z wyszczególnieniem:

- całkowitych kosztów porównywanych strategii oraz kosztów inkrementalnych terapii Mepo + SoC,
- efektów zdrowotnych porównywanych strategii oraz efektu inkrementalnego terapii Mepo + SoC,
- inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności strategii Mepo + SoC,
- cen zbytu netto produktu Nucala® 100 mg, przy których ICUR osiąga wartość progową (125 955 zł/QALY).

Tabela 102. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Mepo + SoC vs SoC (PPP+P; bez RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Mepo + SoC [zł]	Koszty – SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – Mepo + SoC [QALY]	Efekty – SoC [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Nucala® [zł] *
Wariant podstawowy	██████	██████	██████	11,030	9,477	1,554	██████		██████
Dyskontowanie: koszty 5%, efekty 5%	██████	██████	██████	9,463	8,168	1,295	██████	+20,0%	██████
Dyskontowanie: koszty 5%, efekty 0%	██████	██████	██████	17,169	14,542	2,627	██████	-40,9%	██████
Brak dyskontowania	██████	██████	██████	17,169	14,542	2,627	██████	-18,1%	██████
Dyskontowanie: koszty 3,5%, efekty 3,5%	██████	██████	██████	11,030	9,477	1,554	██████	+9,0%	██████
Średni wiek rozpoczynających leczenie mepolizumabem – minimum	██████	██████	██████	11,207	9,802	1,405	██████	+11,7%	██████
Średni wiek rozpoczynających leczenie mepolizumabem – maksimum (MENZA)	██████	██████	██████	10,254	8,822	1,432	██████	+6,0%	██████
Częstość zaostrzeń w grupie Mepo + SoC (przed oceną odpowiedzi na leczenie) – minimum	██████	██████	██████	11,044	9,477	1,567	██████	-0,7%	██████
Częstość zaostrzeń w grupie Mepo + SoC (przed oceną odpowiedzi na leczenie) – maksimum	██████	██████	██████	11,015	9,477	1,538	██████	+0,9%	██████
Częstość zaostrzeń w grupie Mepo + SoC (kontynuujący leczenie) – minimum	██████	██████	██████	11,281	9,477	1,804	██████	-12,0%	██████
Częstość zaostrzeń w grupie Mepo + SoC (kontynuujący leczenie) – maksimum	██████	██████	██████	10,690	9,477	1,214	██████	+24,1%	██████
Częstość zaostrzeń w grupie SoC – minimum	██████	██████	██████	11,232	9,820	1,413	██████	+9,9%	██████
Częstość zaostrzeń w grupie SoC – maksimum	██████	██████	██████	10,825	9,129	1,696	██████	-8,3%	██████
Częstości zaostrzeń skorygowane o wartość wyjściową (MENZA)	██████	██████	██████	8,932	6,954	1,978	██████	-25,6%	██████
Częstości zaostrzeń skorygowane o wartość wyjściową (Jahnz-Różyk 2014)	██████	██████	██████	8,026	5,942	2,084	██████	-31,7%	██████
Odsetek spełniających kryteria kontynuacji leczenia mepolizumabem – minimum	██████	██████	██████	10,990	9,477	1,514	██████	+0,1%	██████

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Mepo + SoC [zł]	Koszty – SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – Mepo + SoC [QALY]	Efekty – SoC [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Nucala® [zł] *
Odsetek spełniających kryteria kontynuacji leczenia mepolizumabem – maksimum	██████	██████	██████	11,063	9,477	1,587	██████	-0,0%	██████
Prawdopodobieństwo zakończenia udziału w programie – minimum	██████	██████	██████	11,806	9,477	2,330	██████	-1,3%	██████
Prawdopodobieństwo zakończenia udziału w programie – maksimum	██████	██████	██████	10,628	9,477	1,152	██████	+1,2%	██████
Ryzyko zgonu związanego z astmą – minimum	██████	██████	██████	11,398	9,943	1,455	██████	+7,6%	██████
Ryzyko zgonu związanego z astmą – maksimum	██████	██████	██████	10,663	9,015	1,648	██████	-6,4%	██████
Ryzyko zgonu związanego z astmą – na podstawie badań Watson 2007 i NRAD	██████	██████	██████	12,825	11,794	1,031	██████	+55,3%	██████
Odsetek zaostżeń wymagających hospitalizacji – minimum	██████	██████	██████	11,039	9,489	1,550	██████	+0,3%	██████
Odsetek zaostżeń wymagających hospitalizacji – maksimum	██████	██████	██████	11,022	9,465	1,557	██████	-0,3%	██████
Użyteczności związane z leczeniem – minimum	██████	██████	██████	10,662	9,078	1,584	██████	-1,9%	██████
Użyteczności związane z leczeniem – maksimum	██████	██████	██████	11,386	9,861	1,525	██████	+1,9%	██████
Użyteczności związane z leczeniem – DREAM + Lloyd 2007	██████	██████	██████	11,529	10,115	1,414	██████	+9,9%	██████
Użyteczność w grupie Mepo + SoC (tylko kontynuujący leczenie) – minimum	██████	██████	██████	10,925	9,477	1,449	██████	+7,2%	██████
Użyteczność w grupie Mepo + SoC (tylko kontynuujący leczenie) – maksimum	██████	██████	██████	11,132	9,477	1,655	██████	-6,1%	██████
Redukcja użyteczności związana z zaostżeniami - minimum	██████	██████	██████	11,066	9,522	1,544	██████	+0,6%	██████
Redukcja użyteczności związana z zaostżeniami - maksimum	██████	██████	██████	10,979	9,412	1,567	██████	-0,9%	██████
Koszt SoC – minimum	██████	██████	██████	11,030	9,477	1,554	██████	-0,3%	██████

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Mepo + SoC [zł]	Koszty – SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – Mepo + SoC [QALY]	Efekty – SoC [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Nucala® [zł] *
Koszt SoC – maksimum	████	████	████	11,030	9,477	1,554	████	+0,3%	████
Odsetek chorych stosujących OCS – minimum	████	████	████	11,030	9,477	1,554	████	+0,1%	████
Odsetek chorych stosujących OCS – maksimum	████	████	████	11,030	9,477	1,554	████	-0,1%	████
Wysokość redukcji dawki OCS podczas leczenia mepolizumabem – minimum	████	████	████	11,030	9,477	1,554	████	+0,1%	████
Wysokość redukcji dawki OCS podczas leczenia mepolizumabem – maksimum	████	████	████	11,030	9,477	1,554	████	-0,0%	████
Wysokość ryczałtu diagnostycznego – minimum	████	████	████	11,030	9,477	1,554	████	-0,3%	████
Wysokość ryczałtu diagnostycznego – maksimum	████	████	████	11,030	9,477	1,554	████	+0,4%	████
Koszt monitorowania SoC – minimum	████	████	████	11,030	9,477	1,554	████	+0,0%	████
Koszt monitorowania SoC – maksimum	████	████	████	11,030	9,477	1,554	████	-0,0%	████
Koszt leczenia zaostrzeń astmy – minimum	████	████	████	11,030	9,477	1,554	████	+0,0%	████
Koszt leczenia zaostrzeń astmy – maksimum	████	████	████	11,030	9,477	1,554	████	-0,0%	████
Wysokość redukcji użyteczności związana z wystąpieniem powikłań terapii OCS – minimum	████	████	████	11,073	9,521	1,551	████	+0,2%	████
Wysokość redukcji użyteczności związana z powikłaniami terapii OCS – maksimum	████	████	████	10,983	9,426	1,556	████	-0,2%	████
Koszty leczenia powikłań terapii OCS – minimum	████	████	████	11,030	9,477	1,554	████	+0,0%	████
Koszty leczenia powikłań terapii OCS – maksimum	████	████	████	11,030	9,477	1,554	████	-0,0%	████
Horyzont czasowy – 30 lat	████	████	████	10,470	9,037	1,433	████	+7,9%	████
Horyzont czasowy – 10 lat	████	████	████	6,007	5,303	0,704	████	+81,0%	████

\* Cena zbytu netto za opakowanie Nucala®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości proggu kosztowej efektywności (125 955 zł/QALY)

We wszystkich wariantach analizy wrażliwości, dzięki zastosowaniu produktu Nucala® zamiast wyłącznie leczenia standardowego uzyskiwano dodatkowy efekt zdrowotny przy zwiększonych wydatkach płatnika publicznego. Zakres zmian wartości parametru ICUR wyniósł od **-40,9%** do **+81,0%**.

Ponieważ oszacowane parametry kosztowe z obu perspektyw były bardzo zbliżone, wnioskowanie z analizy wrażliwości przy założeniu perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów (PPP+P) jest praktycznie identyczne jak w przypadku perspektywy tylko płatnika publicznego (PPP).

### 1.6.5. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – Mepo + SoC vs SoC

Ponieważ wyniki analiz z obu perspektyw są bardzo zbliżone, wyniki analizy probabilistycznej przedstawiono jedynie dla perspektywy płatnika publicznego (PPP).

#### 1.6.5.1. Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)

Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności dla 2 000 prób symulacji PSA przedstawiono w tabeli poniżej.

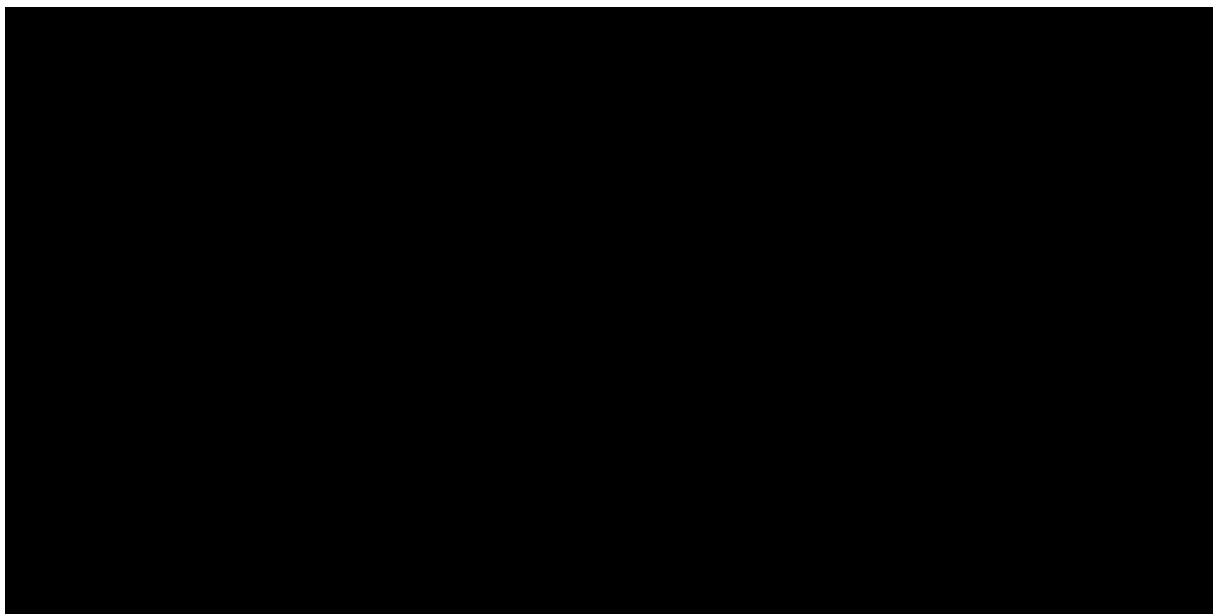
Tabela 103. Wyniki PSA (PPP; z RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
Mepo + SoC	██████	10,884	██████	1,526	██████
SoC	██████	9,358			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w analizie probabilistycznej wynosi ██████ i jest nieco wyższy od uzyskanego w analizie deterministycznej (██████; zob. 1.5.3.1).

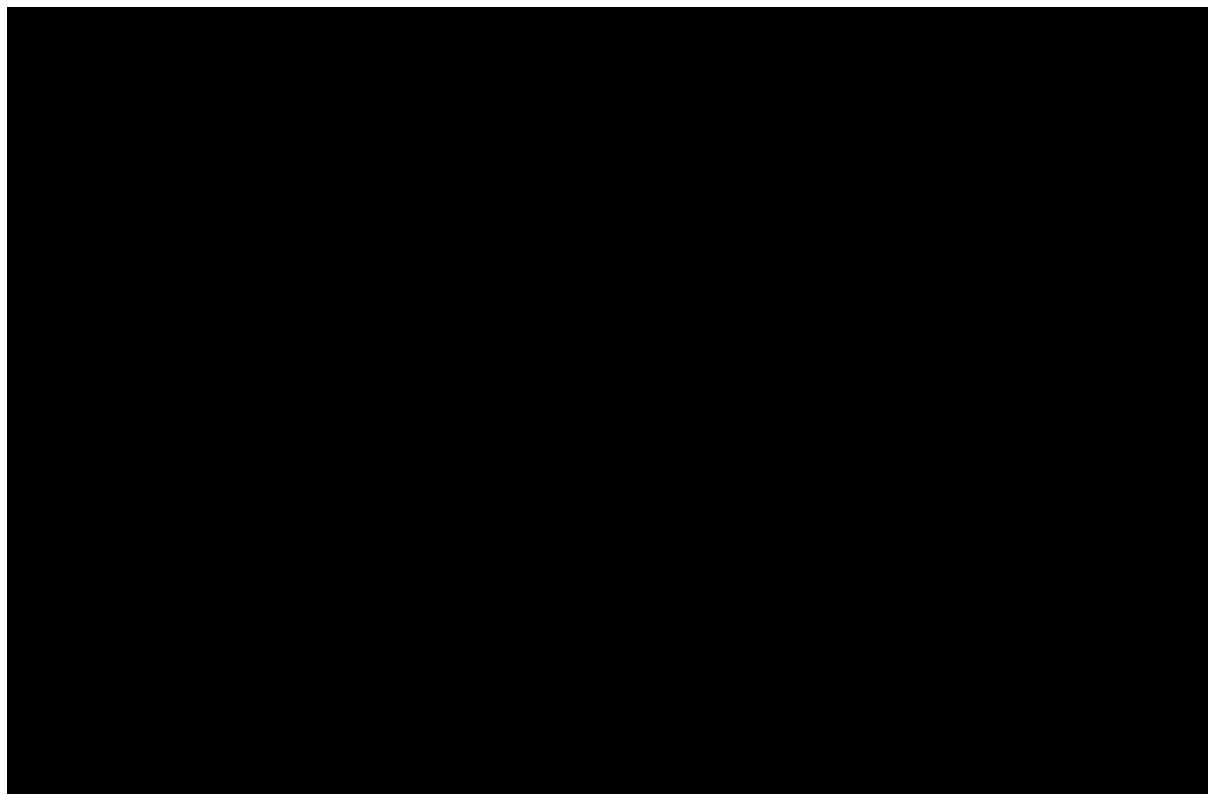
Niepewność wyników modelu w analizie probabilistycznej przedstawiono poniżej graficznie za pomocą wykresów rozrzutu (*scatterplot*), w którym każdy punkt umieszczony w płaszczyźnie koszt-użyteczność przedstawia średni koszt i średni efekt (QALY) dla grup z i bez mepolizumabu, uzyskane w pojedynczej próbie symulacji Monte Carlo.

Wykres 19. Wykres rozrzutu wartości średnich dla wyników analizy kosztów-użyteczności (PPP, z RSS).



Niepewność w analizie probabilistycznej przedstawiono także za pomocą wykresu rozrzutu (*scatterplot*), w którym każdy punkt umieszczony w płaszczyźnie koszt – użyteczność przedstawia różnicę całkowitych kosztów oraz różnicę wyników zdrowotnych (QALY) między grupami z i bez mepolizumabu, uzyskane w pojedynczej próbie symulacji Monte Carlo.

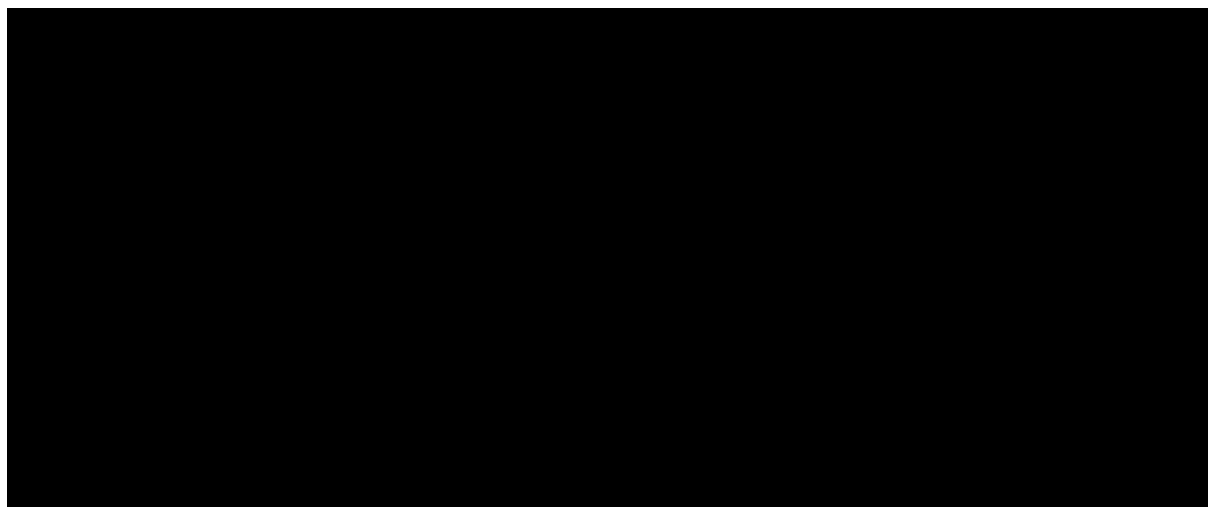
*Wykres 20. Wykres rozrzutu wyników inkrementalnej analizy kosztów-użyteczności (PPP, z RSS).*



Dodatnie wartości na wykresie oznaczają wyższy koszt inkrementalny (oś rzędnych) oraz wyższy efekt zdrowotny (oś odciętych). Wyróżniony czerwony punkt reprezentuje średni koszt inkrementalny i średni efekt zdrowotny netto uzyskany w analizie podstawowej.

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

Wykres 21. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności terapii Mepo + SoC względem SoC (PPP, z RSS).



### 1.6.5.2. Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności dla 2 000 prób symulacji PSA przedstawiono w tabeli poniżej.



Tabela 104. Wyniki PSA (PPP; bez RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
Mepo + SoC	████████	10,878	████████	1,513	████████
SoC	████████	9,365			

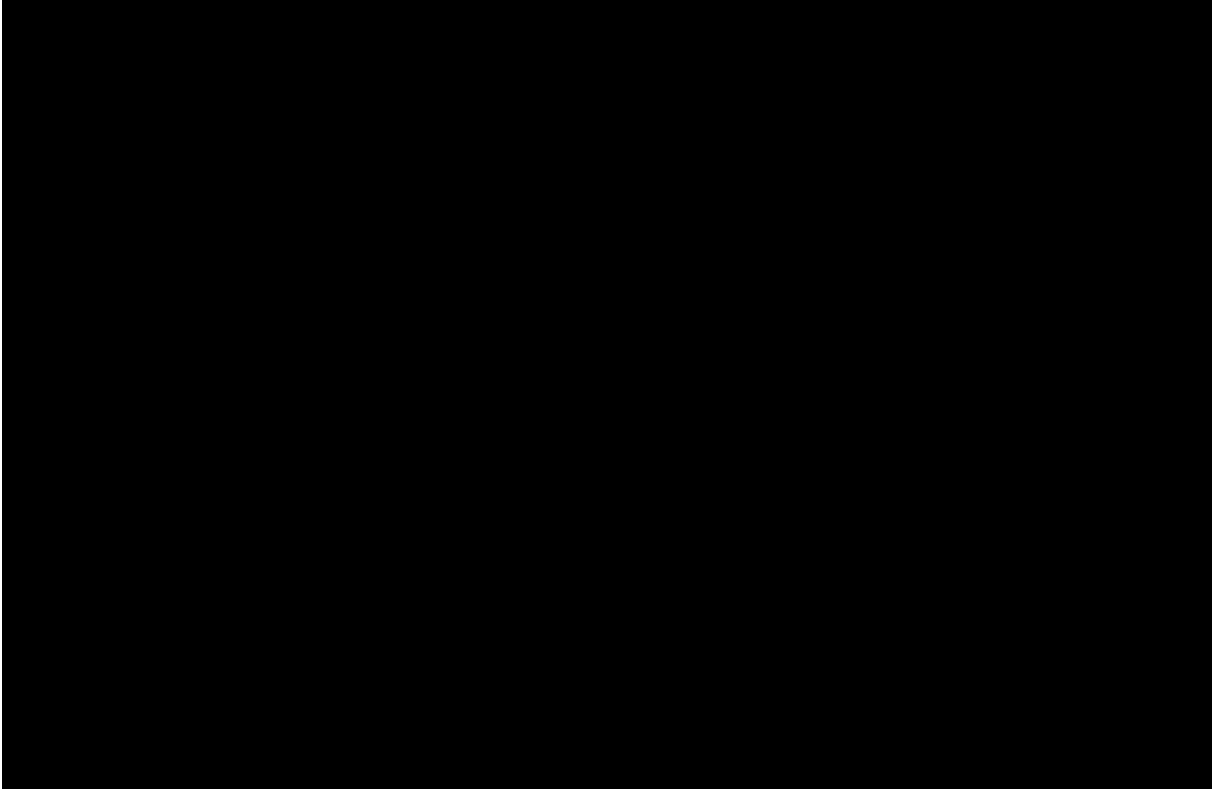

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w analizie probabilistycznej wynosi ██████████ i jest nieco wyższy od uzyskanego w analizie deterministycznej (354 888 zł; zob. Rozdział 1.5.3.2).

Niepewność wyników modelu w analizie probabilistycznej przedstawiono poniżej graficznie za pomocą wykresów rozrzutu (*scatterplot*), w którym każdy punkt umieszczony w płaszczyźnie koszt-użyteczność przedstawia średni koszt i średni efekt (QALY) dla grup z i bez mepolizumabu, uzyskane w pojedynczej próbie symulacji Monte Carlo.





Niepewność w analizie probabilistycznej przedstawiono także za pomocą wykresu rozrzutu (*scatter-plot*), w którym każdy punkt umieszczony w płaszczyźnie koszt – użyteczność przedstawia różnicę całkowitych kosztów oraz różnicę wyników zdrowotnych (QALY) między grupami z i bez mepolizumabu, uzyskane w pojedynczej próbie symulacji Monte Carlo.



Dodatnie wartości na wykresie oznaczają wyższy koszt inkrementalny (oś rzędnych) oraz wyższy efekt zdrowotny (oś odciętych). Wyróżniony czerwony punkt reprezentuje średni koszt inkrementalny i średni efekt zdrowotny netto uzyskany w analizie podstawowej.

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



## 1.7. Dyskusja

Analizę przeprowadzono w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania mepolizumabu (produkt leczniczy Nucala®) w skojarzeniu z leczeniem standardowym (schemat Mepo + SoC) w leczeniu dorosłych pacjentów chorych na ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową. Chorzy z ciężką oporną na leczenie astmą stanowią szczególną podgrupę, w której zastosowanie dostępnych metod leczenia jest nieskuteczne, co skutkuje ciągle utrzymującymi się objawami dziennymi, znacznym ograniczeniem aktywności fizycznej, objawami nocnymi zakłócającymi sen, częstymi zaostrzeniami, w tym wymagającymi hospitalizacji, sporadycznymi nagłymi zaostrzeniami o ciężkim przebiegu ze spadkiem PEF i słabą odpowiedzią na beta-2-mimetyki, czy zaostrzeniami z niewydolnością wentylacyjną, wymagającymi intubacji (Panaszek 2012). Główną, wciąż niezaspokojoną potrzebą (*unmet need*) tych pacjentów pozostaje, więc efektywna terapia, gdyż pomimo zastosowania maksymalnych dawek leków w tej grupie chorych nie udaje się osiągnąć optymalnej kontroli objawów.

W przeprowadzonej wcześniej analizie klinicznej wykazano, że mepolizumab dodany do standardowej terapii stosowanej w astmie istotnie statystycznie zmniejszał roczną liczbę zaostrzeń choroby w porównaniu do samej standardowej terapii, w tym również zaostrzeń które wymagały hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym. Wśród chorych, którzy stosowali przewlekle systemowe glikokortykosteroidy, podanie mepolizumabu pozwalało na zmniejszenie ich dawki, a u około 15% – na całkowite zaprzestanie ich stosowania. Analizowane dane wskazują również na poprawę jakości życia pacjentów otrzymujących mepolizumab, w porównaniu do chorych leczonych jedynie przy pomocy standardowej terapii. Lek charakteryzował się dobrym profilem bezpieczeństwa, który nie odbiegał od tego obserwowanego w standardowej terapii. Natomiast obecnie w praktyce klinicznej, stosowany jest omalizumab, lek biologiczny stanowiący bezpośredni komparator dla mepolizumabu, gdyż populacje chorych spełniających kryteria umożliwiające zastosowanie tych leków, częściowo się pokrywają. Omalizumab, mający zastosowanie u chorych z ciężką, niekontrolowaną, alergiczną astmą IgE zależną, jest obecnie stosowany w ramach programu lekowego leczenia ciężkiej astmy w Polsce. Pomimo, iż populację chorych leczonych tym lekiem stanowią pacjenci z ciężką astmą w wieku 12 lat lub więcej, u których stwierdza się stężenie IgE w zakresie 30-1500 IU/ml, wśród nich można wyróżnić dorosłych chorych z eozynofilią na poziomie > 150 komórek na mikrolitr, którzy potencjalnie mogliby również otrzymać mepolizumab. Oba leki mogą być stosowane u chorych z astmą, gdzie leczenie w > 4. kroku według wytycznych GINA nie przynosi zadowalających rezultatów – wprowadzenie więc mepolizumabu zwiększyłoby dostępną liczbę środków do leczenia pacjentów obecnie niekontrolowanych pomimo najlepszej dostępnej terapii standardowej. Ostatecznie, komparatorem dla wnioskowanej interwencji w analizie ekonomicznej wybrano przede wszystkim zastosowanie omalizumabu, stosowanego w ramach programu lekowego jako terapia uzupełniająca do leczenia standardowe-

go (Oma + SoC), a także leczenia standardowego (SoC), obejmującego doustne glikokortykosteroidy, wziewne kortykosteroidy, wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu, wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu (SABA), wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu, wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu, antagonistów receptorów leukotrienowych (LTRA) oraz metyloksantyny (teofilina).

Porównanie Mepo + SoC vs Oma + SoC zostało przeprowadzone w modelu przygotowanym *de novo* w programie MS Excel 2010. Natomiast w przypadku porównania Mepo + SoC vs SoC, analizę ekonomiczną dla produktu leczniczego Nucała® (mepolizumab) wykonano na drodze adaptacji do warunków polskich globalnego modelu farmakoekonomicznego, opracowanego przez firmę Pharmerit BV na zlecenie firmy GSK.

W przypadku porównania mepolizumabu z omalizumabem, wykazana w analizie klinicznej równoważność obu terapii, pozwoliła na ograniczenie oceny ekonomicznej do analizy minimalizacji kosztów. Ponieważ można uznać, że taka sama skuteczność przy bardzo zbliżonych kryteriach kontynuacji leczenia dla obu leków, oznacza w praktyce także podobną długość leczenia, zatem można uznać porównanie kosztów ich terapii w horyzoncie 1 roku za wystarczające do oceny faktycznej różnicy. Z tego względu w analizę porównywano pełne roczne koszty leczenia jednego pacjenta z astmą ciężką, przy zastosowaniu schematu Mepo + SoC, albo Oma + SoC. Z przeprowadzonej analizy wynika, że proponowane warunki cenowe oraz instrument dzielenia ryzyka, spowodują, że zastąpienie terapii z udziałem omalizumabu przez schemat Mepo + SoC [REDACTED], z obu perspektyw. Wynik ten został potwierdzony w wykonanej analizie wrażliwości, gdyż, jedynie przy uwzględnieniu najniższego dawkowania omalizumabu, zastąpienie go mepolizumabem prowadziło do zwiększenia rocznego kosztu leczenia jednego pacjenta z ciężką astmą eozynofilową. W pozostałych przypadkach zastosowanie produktu Nucała® generowało oszczędności z obu rozważanych perspektyw, wynoszące maksymalnie ok. 11% kosztu obecnej terapii omalizumabem.

Porównanie mepolizumabu z samą terapią SoC było bardziej skomplikowane i wymagało pełnego modelowania, w celu ekstrapolacji wyników badań klinicznych na dożywotni horyzont czasowy analizy. W tym porównaniu, kluczowe znaczenie miało uwzględnienie kryteriów włączenia i kontynuacji leczenia zapisanych w projekcie programu lekowego (APD Nucała® 2016). Generalnie, dostępne dane z badań klinicznych były wystarczające, aby odzwierciedlić skuteczność mepolizumabu zgodnie z podstawową oceną zaplanowaną w programie lekowym, natomiast nieco problematyczne było określenie skuteczności długofalowej, w okresie wykraczającym poza dostępny okres obserwacji z badań

klinicznych, w szczególności przy przewidzianym braku faktycznego ograniczenia czasu leczenia tym lekiem.

Pierwszy etap oceny mepolizumabu w modelu stanowi okres po włączeniu do programu lekowego, do pierwszej przewidzianej oceny skuteczności leczenia mepolizumabem, tj. początkowe 24 tygodnie terapii. Po ocenie skuteczności leczenia Mepo po 24 tygodniu, w przypadku braku wystąpienia kryteriów przerwania, czyli wystąpienia zaostrzeń astmy w okresie leczenia mepolizumabem w ilości równej lub przewyższającej okres poprzedzający leczenie w obserwacji rocznej, i brak zmniejszenia dawki doustnego glikokortykosteroidu o  $\geq 5$  mg w przeliczeniu na prednizon (w porównaniu z wizytą kwalifikacyjną), chorzy kontynuują leczenie w programie. W projekcie programu lekowego przewidziano ocenę skuteczności i możliwości kontynuacji programu tylko w określonych punktach czasowych, oddzielonych głównie rocznymi okresami. Jednakże nie są dostępne długookresowe wyniki badań dotyczących utrzymywania się skuteczności mepolizumabu, które pozwoliły by ocenić wartość tego parametru w rozpatrywanych punktach czasowych (np. po 104, czy 156 tygodniach). Jednocześnie, analizując tempo wypadania pacjentów z programu lekowego z udziałem omalizumabu (protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego do spraw Leczenia Biologicznego w Ciężkiej Astmie Alergicznej), można wnioskować, że mimo wyznaczenia podobnych punktów czasowych dla oceny zasadności kontynuacji leczenia, wygląda na to, że proces ten odbywa się w sposób jednostajny, a nie skokowy. Z tego względu, przyjęto, że przerwanie leczenia z różnych przyczyn, także z powodu utraty odpowiedzi na leczenie może wystąpić w każdym, nie tylko ściśle określonym punkcie czasowym.

Dodatkowo, w projekcie programu znajduje się zapis, że po 36 tygodniach terapii, leczenie mepolizumabem może zostać przerwane, ale „w przypadku istotnego pogorszenia kontroli astmy, pacjent może być ponownie włączony do programu, jeśli spełnia warunki określone w kryteriach włączenia do programu”. Biorąc pod uwagę realia związane z realizacją obecnego programu lekowego z udziałem omalizumabu, zapis ten należy konserwatywnie interpretować, jako brak ograniczenia w długości leczenia chorych w programie (w przypadku utrzymywania się odpowiedzi na leczenie, czyli niższej częstości zaostrzeń). Z tego względu, w modelu przyjęto za projektem programu lekowego, że po początkowej ocenie skuteczności po 24 tygodniach leczenia, chorzy stopniowo przerywają leczenie, ale nie ma z góry przyjętego ograniczenia czasu terapii. Wydaje się, że takie podejście wystarczająco dobrze odzwierciedla przebieg leczenia w programie. Potwierdzeniem tego są wyniki badania *Haldar 2014*, w którym częstość zaostrzeń wzrosła istotnie po zaprzestaniu terapii mepolizumabem i po 12 miesiącach od przerwania leczenia nie stwierdzono istotnych różnic w stosunku do grupy kontrolnej (*Haldar 2014*). Ponieważ w wykonanej analizie wrażliwości wykazano, że wartość parametru ICUR nie zmienia się istotnie wraz z przyjęciem skrajnych wartości tempa wypadania z programu (ok.  $\pm 1\%$ ),

można sądzić, że koszt terapii mepolizumabem oraz jej efekt w zbliżonym stopniu zmieniają się proporcjonalnie wraz z długością leczenia, dlatego założenie możliwości zakończenia leczenia tylko w ściśle określonych punktach czasowych (w odstępie rocznym) nie powinno zauważalnie zmienić podstawowego wyniku analizy.

W przypadku uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku zastosowania mepolizumabu w skojarzeniu z SoC zamiast wyłącznie SoC wynosi ok. [REDACTED], niezależnie od przyjętej perspektywy. Wynik ten jest stosunkowo wysoki, jednakże należy pamiętać, że przy tych samych założeniach odnośnie kosztu terapii mepolizumabem, leczenie 1 chorego z ciężką astmą jest tańsze, niż w przypadku omalizumabu. Jednocześnie należy zauważyć, że istnieją pewne niewielkie rozbieżności między populacją włączoną i ocenianą w badaniach klinicznych dla mepolizumabu, a populacją, która będzie określona zgodnie z proponowanymi kryteriami włączenia do programu lekowego. Chodzi przede wszystkim o częstość klinicznie istotnych zaostrzeń – zgodnie z projektem programu lekowego chorzy powinni mieć 2 lub więcej epizodów zaostrzeń w ostatnim roku, wymagających interwencji medycznej, albo mniej zaostrzeń, ale konieczność stosowania przewlekłe OCS. Patrząc tylko na częstość zaostrzeń, można zauważyć, że w badaniu *MENSA*, w momencie oceny skuteczności po 32 tyg., w grupie stosującej leczenie standardowe, częstość ta wynosiła mniej, niż 2 zaostrzenia na pacjenta/rok, ale zakładając brak skuteczności SoC, przypuszczalnie mieściła się w ramach kryteriów przyjętych w rozpatrywanym programie lekowym. Jednakże wyjściowo, częstość zaostrzeń została oszacowana na 3,6 zaostrzenia na pacjenta/rok, a więc była znacznie wyższa. Można to oczywiście wytłumaczyć faktem, że z jednej strony dokładna weryfikacja nasilenia zaostrzeń prowadziła do zmniejszenia ich liczby klasyfikowanych jako zaostrzenia klinicznie istotne. Z drugiej strony, chorzy biorący udział w badaniu klinicznym mogli mieć zoptymalizowaną terapię i lepszej jej monitorowanie, niż chorzy leczeni w codziennej praktyce klinicznej. Jednakże patrząc na populację chorych włączanych do obecnego programu z udziałem omalizumabu (*Jahnz-Różyk 2014*) można przyjąć, że w praktyce chorzy włączani do programu z mepolizumabem również będą mieli więcej zaostrzeń. Wydaje się, że realia systemu ochrony zdrowia w Polsce skutkują włączaniem do drogiego leczenia biologicznego tylko najcięższych przypadków, co potwierdza liczba chorych leczonych w programie, znacznie niższa, niż przewidywana na podstawie oszacowań eksperckich i epidemiologicznych. W takiej sytuacji należy oczekiwać, że efektywność kosztowa mepolizumabu będzie znacznie wyższa – w analizie wrażliwości powtórzo- no obliczenia przy założeniu takiej samej skuteczności względnej mepolizumabu, ale zakładając wyjściową liczbę zaostrzeń na poziomie kohorty włączanej do istniejącego programu z omalizumabem. Uzyskany wynik zmniejszył się o ok. 1/3, zbliżając się do poziomu [REDACTED].

Generalnie, widoczny jest pewien paradoks, który wpływa niekorzystnie na wynik analizy ekonomicznej. Mianowicie, można zauważyć, że końcowa różnica w średniej liczbie klinicznie istotnych zaostrzeń w obu porównywanych grupach, w horyzoncie dożywotnym wynosi tylko ok. 5 epizodów. Wydaje się to stosunkowo niewiele, jak na terapię kilkukrotnie droższą, niż leczenie standardowe. Okazuje się jednak, że po prostu początkowy zysk w postaci zmniejszenia częstości zaostrzeń o kilkadziesiąt procent (zgodnie z wynikami badania *MENSA*, o ok. 50% u wszystkich chorych, a nawet o ok. 70% u spełniających kryteria kontynuacji leczenia), jest niwelowany zaostrzeniami występującymi u tych chorych głównie po zakończeniu leczenia mepolizumabem, w okresie dodatkowego przeżycia, wydłużonego względem chorych leczonych wyłącznie SoC, właśnie dzięki zmniejszeniu ryzyka zgonu poprzez początkowe zmniejszenie liczby zaostrzeń. Paradoks polega więc na tym, że dzięki zastosowaniu mepolizumabu, chorzy z ciężką astmą żyją dłużej, ale z tego powodu mają też więcej zaostrzeń, które generują koszty i obniżają użyteczność.

Innym istotnym elementem modelu jest również aspekt stosowania przewlekłej terapii OCS, oraz zmniejszenie zużycia tych leków dzięki zastosowaniu mepolizumabu. Stosowanie tych leków wiąże się z istotnymi klinicznie powikłaniami, m. in. osteoporozą i złamaniami, zaćmą, cukrzyca, zawałem serca, czy chorobą wrzodową (*Messer 1983, Walsh 2001, Walsh 2002, Wei 2004, Souverein 2004, Manson 2009, Sarnes 2011*). Jest to odzwierciedlone w proponowanym programie lekowym, w którego projekcie kryteria włączenia i kontynuacji terapii mepolizumabem odnoszą się do stosowania OCS oraz przewidują jego ograniczenie jako jedna z miar skuteczności. Zaadaptowany do polskich warunków model centralny zawiera moduł służący ocenie skutków tych powikłań przewlekłego stosowania dostępnych kortykosteroidów. W modelu szacowane jest prawdopodobieństwo wystąpienia każdego zdarzenia oraz związanych z nim dodatkowych kosztów i obniżenia jakości życia. Jednakże należy zauważyć, że w modelu nie udało się wykazać, że zastosowanie mepolizumabu istotnie zmniejsza częstość powikłań i ich konsekwencje w porównaniu z chorymi otrzymującymi wyłącznie SoC. Wynika to prawdopodobnie z faktu, że generalnie skumulowany średni efekt, ale także i koszt związany z tymi powikłaniami w horyzoncie dożywotnym, w obu grupach był bardzo niski: utrata QALY: -0,25 vs -0,26, dodatkowy koszt: ██████████, odpowiednio w ramieniu Mepo + SoC i SoC. Prawdopodobnie opracowany moduł szacuje konsekwencje powikłań w sposób bardzo konserwatywny, gdyż nawet założenie kilkukrotnie większej różnicy w dawce OCS w porównywanych grupach w niewielkim stopniu wpływa na wynik analizy. Ponieważ mepolizumab zmniejsza zużycie OCS o ponad 80%, można uznać, że lepsze odzwierciedlenie korelacji dawki OCS z powikłaniami ich przewlekłego stosowania, poprawiłoby znacząco wynik tej analizy.

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła stabilność uzyskanych wyników – w każdym z rozważanych wariantów terapia mepolizumabem pozostawała bardziej kosztowna i bardziej skuteczna od komparatora. We wszystkich wariantach deterministycznej analizy wrażliwości, dzięki zastosowaniu produktu Nucala® zamiast wyłącznie leczenia standardowego uzyskiwano dodatkowy efekt zdrowotny przy zwiększonych wydatkach płatnika publicznego. Zakres zmian wartości parametru ICUR wyniósł od -40,9% do +81,0%. Pogorszenie (wzrost) wartości parametru ICUR wiąże się m.in. z obniżeniem skuteczności mepolizumabu i jego wpływu na jakość życia. Duży wpływ na wynik analizy miało ograniczenie horyzontu czasowego, jednakże nawet skrócenie go do 30 lat jest założeniem bardzo konserwatywnym, gdyż ok. 28% chorych w grupie SoC i 34% w grupie Mepo + SoC w analizie nadal żyje w tym punkcie czasowym. Poprawa wartości parametru ICUR wiąże się m.in. ze zwiększeniem skuteczności mepolizumabu i jego wpływu na jakość życia, lub ich pogorszeniem podczas samego leczenia standardowego. Pozostałe parametry (np. koszty inne niż koszty mepolizumabu, czy konsekwencje powikłań przewlekłej terapii OCS) nie mają realnego wpływu na koszty efektywności ocenianych scenariuszy u chorych z ciężką oporną na leczenie astmą eozynofilową. Analiza wrażliwości wykazała niewielką asymetrię uzyskanych wyników przejawiającą się większą liczbą wartości ICUR wyższych od wariantu podstawowego. Niemniej jednak, można wnioskować, że uzyskano dobrą stabilność modelu oraz niewielką zmienność wyników w analizowanych wariantach. Celem porównania uzyskanych wyników z innymi opracowaniami, przeprowadzono wyszukiwanie badań ekonomicznych dla badanej interwencji w bazach publikacji medycznych, jednakże nie odnaleziono opracowań pozwalających na przeprowadzenie takie porównania.

Zasadność przyjętych założeń została niezależnie zweryfikowana, gdyż opracowana na podstawie tego samego modelu analiza ekonomiczna została złożona przez firmę GSK do agencji NICE (w trakcie oceny, wstępna ocena modelu opublikowana 4 kwietnia 2016 r., *GID-TAG519A*). We wstępnej rekomendacji agencja NICE miała zastrzeżenia do niektórych elementów tego modelu, jednakże, część z nich odnosiła się do założeń nie uwzględnionych w polskiej adaptacji, a w przypadku pozostałych, nie były dostępne lepszej jakości dane. Zostało natomiast podkreślone, że model nie oddaje spodziewanego istotnego efektu leczenia mepolizumabem, polegającym na zmniejszeniu zużycia OCS i tym samym, zmniejszenia liczby ciężkich powikłań. Dlatego, mimo zastrzeżeń NICE, niniejszy model opiera się na najlepszych z dostępnych danych i przyjmuje najbardziej wiarygodne założenia, a uzyskane wyniki mogą zaniżać rzeczywistą opłacalność mepolizumabu.

Mocną stroną analizy ekonomicznej jest inkorporacja danych pochodzących praktycznie ze wszystkich głównych badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, czyli *MENSA*, *DREAM* i *SIRIUS* oraz *COSMOS*. Jednocześnie zastosowany model farmakoekonomiczny w wystarcza-



jącym stopniu odzwierciedla zapisy projektu proponowanego programu lekowego dla mepolizumabu, choć wydaje się, że przyjęte założenia i wartości parametrów prowadzą do uzyskania wyniku bardzo konserwatywnego, zaniżającego rzeczywistą efektywność kosztową terapii z udziałem tego leku. Niemniej jednak, ponieważ model ten jest także podstawą analiz wykonanych dla produktu Nucala w związku z jego oceną przez brytyjską agencję NICE, w pewnym momencie będą dostępne wyniki jego weryfikacji przez niezależny zespół ekspertów, które będzie można odnieść do jego polskiej adaptacji.

Jednym z głównych ograniczeń analizy jest jednak wieloletnia ekstrapolacja głównych wyników (częstość zaostrzeń astmy, odsetek przerywających terapię Mepo) uzyskiwanych w badaniach w okresie kilkudziesięciu tygodni (32 tyg. *MENSA* + 52 tyg. *COSMOS*). Trudno powiedzieć jak wyglądać będzie długoterminowe leczenie mepolizumabem, choć istnieją przesłanki, że przyjęte założenia mają uzasadnienie (częstość zaostrzeń po zakończeniu badania *MENSA*, była zbliżona do częstości obserwowanej rok później w badaniu *COSMOS*).

Podsumowując, analiza ekonomiczna wykazała, że terapia z udziałem mepolizumabu jest w okresie roku wyraźnie tańsza, niż obecnie refundowana terapia z udziałem omalizumabu. Jednocześnie, nie wykazano przy tych samych warunkach cenowych efektywności kosztów względem leczenia standardowego, co jednak wynika z faktu, że model zaniża skuteczność mepolizumabu w kontekście zmniejszenia częstości istotnych klinicznie zaostrzeń astmy oraz ograniczenia konsekwencji powikłań przewlekłej terapii OCS. Co więcej, paradoksalnie, wydłużenie życia chorych dzięki zastosowaniu tego leku, generuje dodatkowe obciążenia w postaci kosztów i obniżenia użyteczności. Odzwierciedla to wagę obciążenia pacjentów, jakim jest ciężka astma, którzy muszą mierzyć się dożywotnio z konsekwencjami jej przewlekłego, nieuleczalnego charakteru.

## 1.8. Ograniczenia analizy

Najważniejsze ograniczenia analizy podsumowano w poniższych punktach:

- Głównym ograniczeń analizy jest jednak wieloletnia ekstrapolacja głównych wyników uzyskiwanych w badaniach w okresie kilkudziesięciu tygodni (32 tyg. *MENSA* + 52 tyg. *COSMOS*). Nie odnaleziono badań oceniających terapię mepolizumabem w obserwacji wieloletniej. Wynika to z faktu, że lek ten dopiero niedawno (2 grudnia 2015 rok) został zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu i szereg badań jest obecnie w toku. Trudno powiedzieć jak wyglądać będzie długoterminowe leczenie mepolizumabem, choć istnieją przesłanki, że przyjęte założenia mają uzasadnienie. W badaniu *COSMOS* zaobserwowano, że poprawa parametrów klinicznych oceniających kontrolę astmy (częstość zaostrzeń, FEV<sub>1</sub> oraz ocena objawów choroby wg kwestionariusza ACQ-5), odnotowana w grupach mepolizumabu w fazie z podwójnym zaślepieniem prób *MENSA* i *SIRIUS*, utrzymała się do końca fazy wydłużonej. U chorych rozpoczynających leczenie mepolizumabem dopiero w fazie dodatkowej stwierdzono podobną poprawę, co u pacjentów, którzy otrzymywali ten lek wcześniej
- W badaniu *MENSA*, w momencie oceny skuteczności po 32 tyg., w grupie stosującej leczenie standardowe, częstość zaostrzeń wynosiła mniej, niż 2 zaostrzenia na pacjenta/rok, jednakże wyjściowo, częstość zaostrzeń została oszacowana na 3,6 zaostrzenia na pacjenta/rok, a więc była znacznie wyższa. Tę zmianę można wytłumaczyć faktem, że z jednej strony dokładna weryfikacja nasilenia zaostrzeń prowadziła do zmniejszenia ich liczby klasyfikowanych jako zaostrzenia klinicznie istotne. Z drugiej strony, chorzy biorący udział w badaniu klinicznym mogli mieć zoptymalizowaną terapię i lepszej jej monitorowanie, niż chorzy leczeni w codziennej praktyce klinicznej. Jednakże patrząc na populację chorych włączanych do obecnego programu z udziałem omalizumabu (*Jahnz-Różyk 2014*) można przyjąć, że w praktyce chorzy włączani do programu z mepolizumabem również będą mieli więcej zaostrzeń. Wydaje się, że realia systemu ochrony zdrowia w Polsce skutkują włączaniem do drogiego leczenia biologicznego tylko najcięższych przypadków, co potwierdza liczba chorych leczonych w programie, znacznie niższa, niż przewidywana na podstawie oszacowań eksperckich i epidemiologicznych. W takiej sytuacji należy oczekiwać, że efektywność kosztowa mepolizumabu będzie znacznie wyższa – w analizie wrażliwości powtórzone obliczenia przy założeniu takiej samej skuteczności względnej mepolizumabu, ale zakładając wyjściową liczbę zaostrzeń na poziomie kohorty włączanej do istniejącego programu z omalizumabem, uzyskując wynik o ok. 1/3 niższy, niż w analizę podstawowej.
- Pewnym niewielkim ograniczeniem jest sposób oszacowania odsetka chorych spełniających kryteria kontynuacji leczenia w programie po 24 tyg. terapii. W modelu centralnym, zaadapt-

towanym do warunków polskich przyjęto wyłącznie kryterium redukcji częstości zaostrzeń, dodatkowo, nie do końca w sposób zgodny z zapisami proponowanego programu lekowego. Powyższy odsetek chorych ze zmniejszeniem liczby zaostrzeń obejmuje także chorych, u których liczba zaostrzeń pozostała na niezmienionym poziomie (tacy chorzy w programie będą przerywać terapię). Poza tym, odsetek ten został oszacowany na podstawie wyników badania *MENSA* pochodzących z oceny dla 32 tyg. leczenia. Oba te czynniki mogą powodować zawyżenie rzeczywistej wartości odsetka chorych, którzy będą spełniali to kryterium kontynuacji leczenia Mepo w warunkach polskich, jednakże nie ma możliwości uzyskania danych z badań klinicznych, które dokładnie odpowiadałyby kryteriom zaproponowanym w programie lekowym. Drugim elementem oceny możliwości kontynuowania leczenia Mepo jest zmniejszenie dawki stosowanych przewlekle OCS o co najmniej 5 mg (w przeliczeniu na prednizon). Wartość tego parametru została określona na podstawie badania *SIRIUS*, w którym wszyscy chorzy otrzymywali terapię OCS. Nie są dostępne dane wprost odpowiadające brzmieniu kryterium zapisanego w projekcie programu lekowego. W badaniu *SIRIUS* przedstawiono odsetek chorych, którzy podczas terapii mepolizumabem uzyskali redukcję dawki OCS o co najmniej 50% po 24 tyg. leczenia. Jednakże, wiadomo, że na początku badania, po optymalizacji, mediana dawki OCS wynosiła w ramieniu z mepolizumabem 10 mg. Zatem przyjęto, że redukcja dawki OCS o  $\geq 50\%$  w badaniu *SIRIUS* oznaczała *de facto* zmniejszenie jej o  $\geq 5$  mg, co odpowiada rozpatrywanemu kryterium.

- Zaadaptowany do polskich warunków model centralny nie jest w stanie wykazać, że zastosowanie mepolizumabu istotnie zmniejsza częstość powikłań i ich konsekwencje w porównaniu z chorymi otrzymującymi wyłącznie SoC, mimo, że nie ma wątpliwości, że stosowanie OCS stanowi znaczne obciążenie dla tych chorych. Wynika to prawdopodobnie z faktu, że generalnie skumulowany średni efekt, ale także i koszt związany z tymi powikłaniami w horyzoncie dożywotnim, w obu grupach był bardzo niski. Prawdopodobnie opracowany moduł szacuje konsekwencje powikłań w sposób bardzo konserwatywny, gdyż nawet założenie kilkukrotnie większej różnicy w dawce OCS w porównywanych grupach w niewielkim stopniu wpływa na wynik analizy. Ponieważ mepolizumab zmniejsza zużycie OCS o ponad 80%, można uznać, że lepsze odzwierciedlenie korelacji dawki OCS z powikłaniami ich przewlekłego stosowania, poprawiłoby znacząco wynik tej analizy.

## 1.9. Wnioski końcowe

Z przeprowadzonej analizy wynika, że proponowane warunki cenowe oraz instrument dzielenia ryzyka, spowodują, że zastąpienie terapii z udziałem omalizumabu przez schemat Mepo + SoC, wygeneruje [REDACTED], z obu perspektyw. Wynik ten został potwierdzony w wykonanej analizie wrażliwości, gdyż, jedynie przy uwzględnieniu najniższego dawkowania omalizumabu, zastąpienie go mepolizumabem prowadziło do zwiększenia rocznego kosztu leczenia jednego pacjenta z ciężką astmą eozynofilową. W pozostałych przypadkach zastosowanie produktu Nucala® generowało oszczędności z obu rozważanych perspektyw, wynoszące maksymalnie ok. [REDACTED].

Zastosowanie produktu leczniczego Nucala® w skojarzeniu leczeniem standardowym (Mepo + SoC) u pacjentów ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową, stanowi bardziej skuteczną (dodatkowy, dyskontowany efekt zdrowotny w wysokości 1,554 QALY i 1,486 lat życia), lecz bardziej kosztowną strategię ([REDACTED]) względem terapii SoC. Po uwzględnieniu proponowanego instrumentu podziału ryzyka, koszt dodatkowego QALY dla terapii Mepo + SoC wynosi około [REDACTED] obu rozpatrywanych perspektyw kosztowych. Co prawda, nie wykazano przy tych samych warunkach cenowych efektywności kosztów względem leczenia standardowego, wynika to jednak z faktu, że model zaniża skuteczność mepolizumabu w kontekście zmniejszenia częstości istotnych klinicznie zaostrzeń astmy oraz ograniczenia konsekwencji powikłań przewlekłej terapii OCS. Co więcej, paradoksalnie, wydłużenie życia chorych dzięki zastosowaniu tego leku, generuje dodatkowe obciążenia w postaci kosztów i obniżenia użyteczności. Odzwierciedla to wagę obciążenia pacjentów, jakim jest ciężka astma, którzy muszą mierzyć się dożywczo z konsekwencjami jej przewlekłego, nieuleczalnego charakteru.

Zaproponowany przez Wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka, daje możliwość zmniejszenia kosztów leczenia chorych z astmą ciężką, otrzymujących obecnie leczenie oparte na omalizumabie. Należy podkreślić, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 02/04/2012), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego, a zaproponowany RSS jest nierozzerwalną częścią analizy, kształtującym cenę efektywną mepolizumabu.

Finansowanie mepolizumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego w przypadku chorych, którzy aktualnie nie mają dostępu do żadnego skutecznego leczenia, przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego oraz zwiększy liczbę opcji terapeutycznych dla

chorych, którzy obecnie otrzymują leczenie biologiczne. Wprowadzenie programu z zastosowaniem produktu Nucala® wpłynie na wydłużenie przeżycia – zarówno całkowitego jak i skorygowanego o jakość – chorych, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia, zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.

## 2. Piśmiennictwo

- Abraham 2015** Abraham I, Alhossan A, Lee CS, Kutbi H, MacDonald K. "Real-life" effectiveness studies of omalizumab in adult patients with severe allergic asthma: systematic review. *Allergy*. December 2015.
- Ancochea 2014** Ancochea J, Chivato T., Casan P., Picado C., Herráez L., Casafont J. Profile of patients treated with omalizumab in routine clinical practice in Spain. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014;42(2):102---108
- AOTMiT 2010** Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- Barnes 2013** Barnes N, Menzies-Gow A, Mansur AH, Spencer D, Percival F, Radwan A, Niven R. Effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: a retrospective UK real-world study. *J Asthma*. 2013;50(5):529-536.
- Bel 2014 (badanie SIRIUS)** Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, Ortega HG, Pavord ID, SIRIUS Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1189-1197.
- Bime 2012** Bime C, Wei CY, Holbrook JT, et al. Asthma symptom utility index: reliability, validity, responsiveness, and the minimal important difference in adult asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1078-84
- Bogart 2015** Bogart M, Roberts A, Wheeler S. Cost-effectiveness of refractory asthma treatment strategies: A decision tree analysis. *Value Health* 2015; 18(3):A174
- Bousquet 2011 (badanie EXALT)** Bousquet J, Siergiejko Z, Swiebocka E, et al. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *EXALT TRIAL*. *Allergy* 2011;66:671-8
- Braunstahl 2011** Braunstahl G-J, Leo J, Thirlwell J, Peachey G, Maykut R. Uncontrolled persistent allergic asthma in practice: eXpErience registry baseline characteristics. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(4):761-767.
- Braunstahl 2013** Braunstahl G-J, Chen C-W, Maykut R, Georgiou P, Peachey G, Bruce J. The eXpErience registry: the "real-world" effectiveness of omalizumab in allergic asthma. *Respir Med*. 2013;107(8):1141-1151.
- Briggs 2002** Briggs, A.H. and Goeree, R. and Blackhouse, G. and O'Brien, B.J. (2002) Probabilistic analysis of cost-effectiveness models: choosing between treatment strategies for gastroesophageal reflux disease. *Medical Decision Making* 22(4):pp. 290-308.
- Brusselle 2009** Brusselle G., Michils A., Louis R., Dupont L., Van de Maele B., Delobbe A., Pilette C., Lee C.S., Gurdain S., Vancayzeele S., Lecomte P., Hermans C., MacDonald K., Song M., Abraham I. "Real-life" effectiveness of omalizumab inpatients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. *Respiratory Medicine* (2009) 103, 1633e1642
- Brusselle 2009 (badanie PERSIST)** Brusselle G, Michils A, Louis R, et al. "Real-life" effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. *Respir Med* 2009;103:1633-42
- BTS-SIGN 2014** British Thoracic Society. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. October 2014. Dostępne online pod adresem: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/141/index.html> Data ostatniego dostępu: 14 marca 2016 r.

- Caminati 2015** Caminati M., Senna G., Guerriero M., Dama AR., Chieco-Bianchi F., Stefanizzi G., Montagni M., Ridolo E. Omalizumab for severe allergic asthma in clinical trials and real-life studies: What we know and what we should address. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics xxx* (2015) 1e8
- ChPL Nucala®** Charakterystyka produktu leczniczego Nucala. Dostępne online pod adresem: <http://www.gsk.com.pl/produkty/nucala-100mg-proszek-do-sporzadzania-roztworu-do-wstrzykiwan.html>  
Data ostatniego dostępu: 21 marca 2016 r.
- Chung 2014** Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, Adcock IM, Bateman ED, Bel EH, Bleecker ER, Boulet LP, Brightling C, Chanez P, Dahlen SE, Djukanovic R, Frey U, Gaga M, Gibson P, Hamid Q, Jajour NN, Mauad T, Sorkness RL, Teague WG. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014;43(2):343-73
- COSMOS** Dostęp on-line: <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/compounds/mepolizumab#ps>  
Data ostatniego dostępu: 21 marca 2016 r.
- CTS 2012** Lougheed MD, Lemiere C, Ducharme FM, Liciskai C, Dell SD, Rowe BH, Fitzgerald M, Leigh R, Watson W, Boulet LP; Canadian Thoracic Society Asthma Clinical Assembly. Canadian Thoracic Society 2012 guideline update: diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults. *Can Respir J.* 2012;19(2):127-64.  
Dostępne online pod adresem: [http://www.respiratoryguidelines.ca/sites/all/files/2012\\_CTS\\_Asthma\\_%20Executive\\_%20Summary.pdf](http://www.respiratoryguidelines.ca/sites/all/files/2012_CTS_Asthma_%20Executive_%20Summary.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 14 marca 2016 r.
- Czerwiński 2015** Czerwiński E., Synder M. Raport osteoporoza - cicha epidemia w Polsce. Europejska Fundacja Osteoporozy i Chorób Mięśniowo-Szkieletowych Polskie Towarzystwo Ortopedyczne i Traumatologiczne. Kraków 2015.02.10 r.
- Dal Negro 2011** Dal Negro RW, Pradelli L, Tognella S, et al. Cost-utility of add-on Omalizumab in difficult-to-treat allergic asthma in Italy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2011;43:45-53
- De Vries 2011** De Vries F, Setakis E, Zhang B, Van Staa TP. Long-acting  $\beta$ 2-agonists in adult asthma and the pattern of risk of death and severe asthma outcomes: A study using the GPRD. *Eur Respir J.* 2010;36(3):494-502. doi:10.1183/09031936.00124209.
- Einarson 2015** Einarson TR, Bereza BG, Nielsen TA, Hemels ME. Utilities for asthma and COPD according to category of severity: a comprehensive literature review. *J Med Econ* 2015; 18(7):550-563
- Flood 2006** Flood EM, De SoCk E, Moörk AC, et al. Evaluating preference weights for the Asthma Symptom Utility Index (ASUI) across countries. *Health Qual Life Outcomes* 2006;15:4:51
- Garbacka 2014** Garbacka M, Zapalska A, Borowiack E, Tronczyńska D, Wepsiec K, Dziurda D, Krzyzanowska A. Incidence and Long-Term Cost of Oral Steroid-Related Adverse Events in Chronic Diseases in Poland. *Value in Health.* 2014;17(7):A507-A508.
- GID-TAG519a** National Institute for Health and Care Excellence. Appraisal consultation document – Mepolizumab for treating severe refractory eosinophilic asthma. Issue date: March 2016. Opublikowany 04.04.2016.  
Dostęp on-line: <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TAG519/documents/appraisal-consultation-document>  
Data ostatniego dostępu: 5 kwiecień 2016 rok
- GID-TAG519b** Single Technology Appraisal. Mepolizumab for treating severe eosinophilic asthma [ID798]. Committee Papers. Opublikowany 04.04.2016.  
Dostęp on-line: <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TAG519/documents/committee-papers>  
Data ostatniego dostępu: 5 kwiecień 2016 rok



- GINA 2015** Global Initiative for Asthma. Global Strategy For Asthma Management And Prevention. Updated 2015.
- GINA 2016** Global Initiative for Asthma. A Pocket Guide for Health Professionals. Updated 2016
- Gouder 2015** Gouder C, West LM, Montefort S. The real-life clinical effects of 52 weeks of omalizumab therapy for severe persistent allergic asthma. *Int J Clin Pharm.* 2015;37(1):36-43.
- GSK 2016** GlaxoSmithKline. Zestawienie parametrów modelu. Londyn 2016
- GUS 2014** GUS, Trwanie życia. <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/TrwanieZycia.aspx>. Data ostatniego dostępu: 15 marca 2016 rok.
- GUS 30/10/2015** Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2011-2013 na poziomie województw (NTS2) i podregionów (NTS3).
- GUS CPI 2016** Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych od 1950 roku. Dostęp on-line: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-/roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-latach-1950-2014/>  
Data ostatniego dostępu: 11 marzec 2016 r.
- Haldar 2014** Haldar P, Brightling CE, Singapuri A, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W et al. Outcomes after cessation of mepolizumab therapy in severe eosinophilic asthma: A 12-month follow-up analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:921-23.
- Hanania 2011** Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, Rosen KE, Eisner MD, Wong DA, Busse W. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2011;154(9):573-582.
- Humbert 2005 (badanie INNOVATE)** Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hubert J, Beeh KM, Ramos S, Canonica GW, Hedgercock S, Fox H, Blogg M, Surrey K. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy.* 2005;60(3):309-316.
- 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 włókienia 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.
- Kokot 2004** Kokot M., Głogowski C., Szewczyk A. Badanie oceniające koszty zaostrzeń astmy oskrzelowej w Polsce. *Cost of Asthma Exacerbation (COAX).* *Alergia Astma Immunologia*, 2004, 9(2), 106-112
- Kowal 2007** Kowal K, Bodzenta-Łukaszyk A. Postępowanie w zaostrzeniach choroby. *Alergia Astma Immunologia* 2007, 12(4); 171-176.
- Kupryś-Lipińska 2014** Kupryś-Lipińska I, Kuna P. Loss of asthma control after cessation of omalizumab treatment: real life data. *Postep Derm Alergol* 2014; XXXI, 1: 1–5
- 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;16:22-7
- Małolepszy 2006** Małolepszy J, Dębowski T. Zaostrzenia astmy u dorosłych. *Alergia Asta Immunologia* 2006; 11(2): 67-75.
- Manson 2009** Manson SC, Brown RE, Cerulli A, Vidaurre CF. The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use. *Respir Med* 2009; 103(7):975-994.



- McCallister 2013** McCallister JW, Holbrook JT, Wei CY, et al. Sex differences in asthma symptom profiles and control in the American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. *Respir Med* 2013;107:1491-500
- McTaggart-Cowan 2008** McTaggart-Cowan HM, Shi P, FitzGerald JM, et al. An evaluation of patients' willingness to trade symptom-free days for asthma related treatment risks: a discrete choice experiment. *J Asthma* 2008;45:630-8
- Messer 1983** Messer J, Reitman D, Sacks HS, Smith H, Jr., Chalmers TC. Association of adrenocorticosteroid therapy and peptic-ulcer disease. *N Engl J Med* 1983; 309(1):21-24.
- Molimard 2010** Molimard M, Buhl R, Niven R, Le Gros V, Thielen A, Thirlwell J, Maykut R, Peachey G. Omalizumab reduces oral corticosteroid use in patients with severe allergic asthma: real-life data. *Respir Med.* 2010;104(9):1381-1385.
- Molimard 2014** Molimard M, Mala L, Bourdeix I, Le Gros V. Observational study in severe asthmatic patients after discontinuation of omalizumab for good asthma control. *Respir Med.* 2014;108(4):571-576.
- Moy 2004** Moy ML, Fuhlbrigge AL, Blumenschein K, et al. Association between preference-based health-related quality of life and asthma severity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:329-34
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 25/02/2016** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz .27).
- NFZ 10/2016** Zarządzenie Nr 10/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 lutego 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)
- NFZ 109/2015** Zarządzenie Nr 109/2015/BP Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 grudnia 2015 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
- NFZ 110/2015** Zarządzenie Nr 110/2015/BP Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2015 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
- NFZ 23/03/2016** Komunikat DGL z dnia 23 marca 2016 roku dotyczący wartości wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii w okresie od stycznia do grudnia 2015 roku.
- NFZ IoU 2016** Informator o umowach. Narodowy Fundusz Zdrowia. Dostęp on-line: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/%5C>  
Data ostatniego dostępu: 10 marzec 2016 rok
- Nizankowska-Mogilnicka 2015** Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Gajewski P. Astma. W: *Interna Szczeklika 2015; Medycyna Praktyczna 2015; 679-694.*
- Novo Nordisk 2013** Cukrzyca. Ukryta pandemia. Sytuacja w Polsce. Edycja 2013. Dostęp on-line: [http://pharmaclub.nazwa.pl/pfed/pliki/RAPORT\\_Cukrzyca\\_Sytuacja\\_w\\_Polsce.pdf](http://pharmaclub.nazwa.pl/pfed/pliki/RAPORT_Cukrzyca_Sytuacja_w_Polsce.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 11 marzec 2016 r.
- Novo Nordisk 2014** Cukrzyca. Ukryta pandemia. Sytuacja w Polsce. Edycja 2014. Dostęp on-line: <http://www.pfed.org.pl/uploads/1/9/9/8/19983953/cukrzycaukrytapandemia2014.pdf>  
Data ostatniego dostępu: 11 marzec 2016 r.

- NRAD 2014** National Review of Asthma Deaths  
Dostęp-on line: <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/national-review-asthma-deaths>  
Data ostatniego dostępu: 11 marzec 2016 r.
- Ock 2016** Ock M, Jo MW, Gong YH, Lee HJ, Lee J, Sim CS. Estimating the severity distribution of disease in South Korea using EQ-5D-3L: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 2016; 16(1):234
- Ortega 2014 (badanie MEN-SA)** Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, Humbert M, Katz LE, Keene ON, Yancey SW, Chanez P. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014;371(13):1198-1207.
- Panaszek 2012** Panaszek B. Przewlekła ciężka oporna na leczenie astma oskrzelowa. *Family Medicine & Primary Review* 2012, 14, 2:270-275.
- Panek 2016** Panek M., Mokros Ł., Pietras T., Kuna P. The epidemiology of asthma and its comorbidities in Poland e Health problems of patients with severe asthma as evidenced in the Province of Lodz. *Respiratory Medicine xxx* (2016) 1e8
- Pavord 2012 (badanie DREAM)** Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, Ortega H, Chanez P. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* (London, England). 2012;380(9842):651-659.
- Pereira 2015** Pereira Barbosa M, Bugalho de Almeida A, Pereira C, Chen C-W, Georgiou P, Peachey G, eXpeRience study group. Real-life efficacy and safety of omalizumab in Portuguese patients with persistent uncontrolled asthma. *Rev Port Pneumol* (2006). 2015;21(3):151-156.
- Plisko 2003** Plisko R, Wcisło J, Łanda K, Głogowski CA, Gierczyński JM. The average costs of the treatment of asthma exacerbations in in-patient care and hospital emergency room in Poland, *Value in Health* 2003; 6(3): 371
- Prazma 2014** Prazma CM, Wenzel S, Barnes N, Douglass JA, Hartley BF, Ortega H. Characterisation of an OCS-dependent severe asthma population treated with mepolizumab. *Thorax.* 2014;69(12):1141-1142.
- Sarnes 2011** Sarnes E, Crofford L, Watson M, Dennis G, Kan H, Bass D. Incidence and US costs of corticosteroid-associated adverse events: a systematic literature review. *Clin Ther* 2011; 33(10):1413-1432
- Schumann 2012** Schumann C, Kropf C, Wibmer T, Rüdiger S, Stoiber KM, Thielen A, Rottbauer W, Kroegel C. Omalizumab in patients with severe asthma: the XCLUSIVE study. *Clin Respir J.* 2012;6(4):215-227.
- Souverein 2004** Souverein PC, Berard A, van Staa TP, Cooper C, Egberts AC, Leufkens HG et al. Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based case-control study. *Heart* 2004; 90(8):859-865.
- Starkie 2011** Starkie HJ, Briggs AH, Chambers MG, Jones P. Predicting EQ-5D values using the SGRQ. *Value Heal.* 2011;14(2):354-360..
- Sullivan 2011** Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D Scores for the United Kingdom. *Med Decis Making.* 2011;(March).
- Sveum 2012** Sveum R, Bergstrom J, Brottman G, Hanson M, Heiman M, Johns K, Malkiewicz J, Manney S, Moyer L, Myers C, Myers N, O'Brien M, Rethwill M, Schaefer K, Uden D. Institute for Clinical Systems Improvement. *Diagnosis and Management of Asthma.* Updated July 2012. Dostępne online pod adresem: [https://www.icsi.org/guidelines\\_\\_more/catalog\\_guidelines\\_and\\_more/catalog\\_guidelines/catalog\\_respiratory\\_guidelines/asthma/](https://www.icsi.org/guidelines__more/catalog_guidelines_and_more/catalog_guidelines/catalog_respiratory_guidelines/asthma/)  
Data ostatniego dostępu: 14 marca 2016 r.
- Szende 2004** Szende A, Svensson K, Staahl E, et al. Psychometric and utility-based measures of health status of asthmatic patients with different disease control level. *Pharmacoeconomics* 2004;22:537-47
- Tzortzaki 2012** Tzortzaki EG, Georgiou A, Kampas D, Lemessios M, Markatos M, Adamidi T, Samara K, Skoula G, Damianaki A, Schiza S, Tzanakis N, Siafakas NM. Long-term omalizumab treat-

- ment in severe allergic asthma: the South-Eastern Mediterranean “real-life” experience. *Pulm Pharmacol Ther.* 2012;25(1):77-82.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z późn. zm. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.
- Va-DoD 2009** Department of Veterans Affairs. Department of Defense. Va/Dod Clinical Practice Guideline For Management Of Asthma In Children And Adults. Version 2.0 – 2009.  
Dostępne online pod adresem:  
[http://www.healthquality.va.gov/guidelines/CD/asthma/ast\\_2\\_sum.pdf](http://www.healthquality.va.gov/guidelines/CD/asthma/ast_2_sum.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 14 marca 2016 r.
- Varas-Lorenzo 2007** Varas-Lorenzo C, Rodriguez LA, Maguire A, Castellsague J, Perez-Gutthann S. Use of oral corticosteroids and the risk of acute myocardial infarction. *Atherosclerosis.* 2007;192(2):376-83.
- Vennera 2012** Vennera MDC, Pérez De Llano L, Bardagí S, Ausin P, Sanjuas C, González H, Gullón JA, Martínez-Moragón E, Carretero JA, Vera E, Medina JF, Alvarez FJ, Entrenas LM, Padilla A, Iriagaray R, Picado C, Spanish Registry. Omalizumab therapy in severe asthma: experience from the Spanish registry--some new approaches. *J Asthma.* 2012;49(4):416-422.
- Vieira 2014** Vieira T, de Oliveira JF, da Graça Castel-Branco M. Short and long-term quality of life and asthma control with omalizumab therapy in a real life setting in Portugal. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2014;42(1):3-10.
- Walsh 2001** Walsh LJ, Wong CA, Osborne J, Cooper S, Lewis SA, Pringle M et al. Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease. *Thorax* 2001; 56(4):279-284.
- Walsh 2002** Walsh LJ, Lewis SA, Wong CA, Cooper S, Osborne J, Cawte SA et al. The impact of oral corticosteroid use on bone mineral density and vertebral fracture. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(5):691-695.
- 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.
- Wei 2004** Wei L, MacDonald TM, Walker BR. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2004; 141(10):764-770.
- WLDI 2013** Asthma. W: Pulmonary (acute & chronic). Encinitas (C A): Work Loss Data Institute; 2013 Oct 29. Dostępne online pod adresem: <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=47572>  
Data ostatniego dostępu: 14 marca 2016 r.

### 3. Załączniki

#### 3.1. Zakres zmian modelu ekonomicznego w ramach adaptacji do warunków polskich

W poniższej tabeli zamieszczono zestawienie parametrów modelu ekonomicznego dla leku Nucala®, przyjętych w brytyjskiej i polskiej wersji modelu centralnego.

Tabela 105. Porównanie parametrów modelu ekonomicznego dla mepolizumabu.

Założenie w modelu	Wersja brytyjska	Wersja polska
<b>Populacja docelowa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci powyżej 18. roku życia z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową identyfikowaną poprzez liczbę eozynofili we krwi na poziomie <math>\geq 150</math> komórek/<math>\mu\text{l}</math> na wizycie kwalifikacyjnej</li> <li><math>\geq 2</math> epizody zaostrzeń w ostatnim roku lub przewlekłe stosowanie doustnych glikokortykosteroidów;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci powyżej 18. roku życia z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową identyfikowaną poprzez liczbę eozynofili we krwi na poziomie <math>\geq 150</math> komórek/<math>\mu\text{l}</math> na wizycie kwalifikacyjnej albo <math>\geq 300</math> komórek/<math>\mu\text{l}</math> w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do udziału w programie</li> <li><math>\geq 2</math> epizody zaostrzeń w ostatnim roku lub przewlekłe stosowanie doustnych glikokortykosteroidów;</li> </ul>
<b>% kobiet</b>	57,1% (MENZA)	61,9% (Jahnz-Różyk 2014)
<b>Średni wiek</b>	50,1 lat (MENZA)	45,5 lat (Jahnz-Różyk 2014)
<b>% stosujących OCS</b>	25% (MENZA)	64,3% (Panek 2016)
<b>Horyzont czasowy</b>	Dożywotni (> 100 lat)	Dożywotni (do 100 lat)
<b>Dyskontowanie</b>	3,5% – koszty, 3,5% – efekty	5% koszty, 3,5% efekty
<b>Czas terapii Mepo</b>	Maksymalnie 10 lat	Maksymalny czas terapii nie wyznaczony
<b>Punkt oceny skuteczności leczenia</b>	Po 52 tygodniach	Po 24 tygodniach
<b>Kryterium zakończenia terapii po ocenie skuteczności</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wystąpienie zaostrzeń astmy w okresie leczenia Mepo w ilości przewyższającej okres poprzedzający leczenie w obserwacji rocznej</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wystąpienie zaostrzeń astmy w okresie leczenia Mepo w ilości równej lub przewyższającej okres poprzedzający leczenie w obserwacji rocznej, i</li> <li>brak zmniejszenia dawki doustnego glikokortykosteroidu o <math>\geq 5</math> mg w przeliczeniu na prednizon (w porównaniu z wizytą kwalifikacyjną)</li> </ul>
<b>% chorych spełniających kryterium zakończenia terapii Mepo</b>	9,1% (MENZA – 52 tyg.)	6,0% (MENZA – 52 tyg.; SIRIUS – 24 tyg.)
<b>Roczne prawdopodobieństwo przerwania terapii Mepo z jakiegokolwiek przyczyny</b>	10,1% (COSMOS)	10,1% (COSMOS)
<b>Roczna częstość klinicznie istotnych zaostrzeń – łączna populacja leczona</b>	0,8771 (MENZA)	0,8771 (MENZA)

Założenie w modelu	Wersja brytyjska	Wersja polska
<b>wyjściowo Mepo</b>		
Roczna częstość klinicznie istotnych zaostrzeń – populacja z odpowiedzią na Mepo	0,5504 (MENZA)	[REDACTED]
Roczna częstość klinicznie istotnych zaostrzeń wśród otrzymujących SoC	1,7439 (MENZA)	1,7439 (MENZA)
Rodzaje klinicznych zaostrzeń astmy	Wymagające podania OCS: 83,07%; Wymagające wizyty w SOR: 8,69%; Wymagające hospitalizacji: 8,24%; (MENZA)	[REDACTED]
Prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn ogólnych	Dane dla Wielkiej Brytanii za lata 2011-2013	Dane GUS za 2014 rok
Prawdopodobieństwo zgonu związanego z zaostrzeniami	Wymagające podania OCS: 0,0038; Wymagające wizyty w SOR: 0,0179; Wymagające hospitalizacji: 0,0248; (wiek ≥ 45 lat; <i>Watson 2007</i> + NRAD)	Wymagające podania OCS: 0,0174; Wymagające wizyty w SOR: 0,0174; Wymagające hospitalizacji: 0,0174; (wiek ≥ 45 lat; <i>De Vries/Watson 2007</i> +15%)
Zdarzenia niepożądane	Nie uwzględnione	Nie uwzględnione
Użyteczności	Przed oceną skuteczności Mepo: 0,796; Kontynuujący Mepo: 0,806; Otrzymujący SoC: 0,738; (MENZA)	Przed oceną skuteczności Mepo: 0,796; Kontynuujący Mepo: 0,806; Otrzymujący SoC: 0,738; (MENZA)
Redukcja użyteczności z powodu zaostrzeń	Wymagające podania OCS: -0,1/28 dni; Wymagające wizyty w SOR: -0,1/28 dni; Wymagające hospitalizacji: -0,2/28 dni;	Wymagające podania OCS: -0,1/12,68 dni; Wymagające wizyty w SOR: -0,2/10,41 dni; Wymagające hospitalizacji: -0,2/20,7 dni;
Redukcja użyteczności z powodu powikłań OCS	Zaćma: -0,0271; Zawał serca: -0,0557; Choroba wrzodowa: -0,0552; Osteoporoza: -0,0418; Cukrzyca (niepowikłana): -0,0621; ( <i>Sullivan 2011</i> )	Zaćma: -0,0271; Zawał serca: -0,0557; Choroba wrzodowa: -0,0552; Osteoporoza: -0,0418; Cukrzyca (niepowikłana): -0,0621; ( <i>Sullivan 2011</i> )
Prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań OCS	Modelowanie na podstawie danych <i>Clinical Practice Research Datalink</i>	Modelowanie na podstawie danych <i>Clinical Practice Research Datalink</i>
Koszty	Zgodnie z perspektywą NHS (Wielka Brytania)	Zgodnie z perspektywą NFZ oraz NFZ + pacjent
Zmniejszenie zużycia OCS podczas terapii Mepo	30% (SIRIUS)	83% (SIRIUS)

### 3.2. Wartości parametrów CUR dla porównania terapii Mepo + SoC vs Oma + SoC

Ponieważ porównanie terapii Mepo + SoC vs Oma + SoC nie jest oparte na bezpośrednich dowodach z badań *head-to-head*, oprócz podstawowych wyników analizy minimalizacji kosztów, przedstawiono także wyniki kalkulacji ilorazów kosztów stosowania porównywanych technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów je stosujących, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a także kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której ilorazy te mają tę samą wartość.

Biorąc pod uwagę horyzont czasowy analizy wynoszący dla tego porównania 1 rok, za pomocą modelu ekonomicznego oszacowano roczny efekt (pierwszy rok) w postaci liczby QALY, w grupie mepolizumabu. Zdyskontowana wartość tego efektu wyniosła 0,7761 QALY, i została przyjęta dla obu porównywanych schematów leczenia, zgodnie z założeniem o ich identycznej skuteczności.

W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty i efekty uzyskane w modelu, przypadające na jednego pacjenta otrzymującego Mepo + SoC lub Oma + SoC w leczeniu ciężkiej, odpornej na leczenie astmy alergicznej oraz wartości ilorazów kosztów i efektów (CUR).

Tabela 106. Wartości wskaźników CUR dla porównania Mepo + SoC vs Oma + SoC (analiza podstawowa; z RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	CUR [zł/QALY]
<b>Perspektywa płatnika publicznego (PPP)</b>			
Mepo + SoC	██████	0,7761	██████
Oma + SoC	██████	0,7761	██████
<b>Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)</b>			
Mepo + SoC	██████	0,7761	██████
Oma + SoC	██████	0,7761	██████

Obliczone wartości wskaźnika CUR w przypadku obu perspektyw były niższe dla terapii z udziałem mepolizumabu.



### 3.3. Liczba i wartość zrefundowanych opakowań leków stosowanych w leczeniu astmy (w 2015 r.)

Tabela 108. Substancja czynna: prednizon (NFZ 23/03/2016, MZ 25/02/2016).

Preparat	Liczba zrefundowanych opakowań		Wartość re-fundacji	Dopłata świadczeniobiorcy	Koszt jednostkowy	
	opakowań	mg			PPP	PPP+P
Encorton 1 mg x 20 tabl.	39 954	799 080	6 617,56 zł	8,39 zł	0,0083 zł	0,4278 zł
Encorton 5 mg x 20 tabl.	342 968	34 296 815	1 005 316,77 zł	8,46 zł	0,0293 zł	0,1139 zł
Encorton 10 mg x 20 tabl.	386 805	77 360 999	3 479 138,04 zł	9,69 zł	0,0450 zł	0,0934 zł
Encorton 20 mg x 20 tabl.	212 176	84 870 200	4 287 818,86 zł	4,27 zł	0,0505 zł	0,0612 zł
Encorton 5 mg x 100 tabl.	764	382 001	18 789,82 zł	5,33 zł	0,0492 zł	0,0598 zł
Średni ważony koszt za miligram <sup>^</sup>					0,044 zł/mg	0,084 zł/mg

<sup>^</sup> wagę stanowi liczba zrefundowanych jednostek wg NFZ 23/03/2016.

Tabela 109. Substancja czynna: beklametazon (NFZ 23/03/2016, MZ 25/02/2016).

Preparat	Liczba zrefundowanych opakowań		Wartość refundacji	Dopłata świadczeniobiorcy	Koszt jednostkowy	
	opakowań	µg			PPP	PPP+P
Cortare, aerozol inhalacyjny, roztwór, 250 µg/dawkę inhalacyjną	60 222	3 011 100 000	2 589 920,43 zł	6,67 zł	0,0009 zł	0,0010 zł
Cortare, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100 µg/dawkę inhalacyjną	31 828	636 560 000	911 128,32 zł	9,76 zł	0,0014 zł	0,0019 zł
Cortare, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100 µg/dawkę inhalacyjną	1 381	55 240 000	80 491,36 zł	17,72 zł	0,0015 zł	0,0019 zł
Cortare, aerozol inhalacyjny, roztwór, 250 µg/dawkę inhalacyjną	5 606	560 600 000	455 401,29 zł	13,33 zł	0,0008 zł	0,0009 zł
Średni ważony koszt jednostkowy <sup>^</sup>					0,001 zł/µg	0,001 zł/µg

<sup>^</sup> wagę stanowi liczba zrefundowanych jednostek wg NFZ 23/03/2016.

Tabela 110. Substancja czynna: formoterol (NFZ 23/03/2016, MZ 25/02/2016).

Preparat	Liczba zrefundowanych opakowań		Wartość refundacji	Dopłata świadczeniobiorcy	Koszt jednostkowy	
	opakowań	µg			PPP	PPP+P
Atimos 12 µg/dawkę x 1 szt. (1 poj.po 120 daw.)	134 863	194 202 720	14 969 346,53 zł	12,08 zł	0,0771 zł	0,0855 zł
Foradil 12 µg x 60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	199 459	143 610 480	11 104 665,26 zł	15,61 zł	0,0773 zł	0,0990 zł
Foramed 12 µg x 60 kaps. (+ inh.)	502	361 440	27 580,90 zł	5,41 zł	0,0763 zł	0,0838 zł



Preparat	Liczba zrefundowanych		Wartość refundacji	Dopłata świadczeniobiorcy	Koszt jednostkowy	
	opakowań	µg			PPP	PPP+P
Forastmin 12 µg x 60 szt. (1 but.po 60 szt.)	149 319	107 509 680	8 279 496,27 zł	5,64 zł	0,0770 zł	0,0848 zł
Forastmin 12 µg x 120 szt (2 but.po 60 szt.)	0	0	0,00 zł	6,40 zł	0,0000 zł	0,0044 zł
Forastmin 12 µg x 180 szt (3 but.po 60 szt.)	0	0	0,00 zł	9,60 zł	0,0000 zł	0,0044 zł
Formoterol Easyhaler 12 mcg x 1 poj. (120 daw.) (+ op.ochr.)	79 410	114 350 400	8 628 143,18 zł	7,42 zł	0,0755 zł	0,0806 zł
Oxis Turbuhaler 4,5 µg/dawkę x 1 inh.po 60 daw.	22 689	6 126 030	595 347,01 zł	15,33 zł	0,0972 zł	0,1540 zł
Oxis Turbuhaler 9 µg/dawkę x 1 inh.po 60 daw.	107 156	57 864 240	5 398 415,00 zł	3,20 zł	0,0933 zł	0,0992 zł
Oxodil PPH 12 µg x 60 kaps. (+ inh.)	496 669	357 601 680	27 491 506,70 zł	6,51 zł	0,0769 zł	0,0859 zł
Oxodil PPH 12 µg x 120 szt.	183 523	264 273 120	19 838 836,38 zł	6,40 zł	0,0751 zł	0,0795 zł
Zafiron 12 µg x 120 kaps.	313 740	451 784 880	33 919 323,56 zł	6,41 zł	0,0751 zł	0,0795 zł
Zafiron 12 µg x 60 kaps.	408 614	294 202 080	22 633 204,47 zł	6,49 zł	0,0769 zł	0,0859 zł
Średni ważony koszt jednostkowy <sup>^</sup>					0,077 zł/µg	0,085 zł/µg

<sup>^</sup> wagę stanowi liczba zrefundowanych jednostek wg NFZ 23/03/2016.

Tabela 111. Substancja czynna: salmeterol ( NFZ 23/03/2016, MZ 25/02/2016).

Preparat	Liczba zrefundowanych		Wartość refundacji	Dopłata świadczeniobiorcy	Koszt jednostkowy	
	opakowań	µg			PPP	PPP+P
Pulmoterol, proszek do inhalacji w kaps. twardech, 50 µg/dawkę inhalacyjną	380 872	1 142 615 010	21 096 559,79 zł	6,99 zł	0,0185 zł	0,0208 zł
Pulmoterol, proszek do inhalacji w kaps. twardech, 50 µg/dawkę inhalacyjną	96 114	432 514 873	7 939 367,77 zł	8,25 zł	0,0184 zł	0,0202 zł
Pulmoterol, proszek do inhalacji w kapsułkach twardech, 50 µg	24 205	145 227 000	2 644 071,15 zł	7,54 zł	0,0182 zł	0,0195 zł
Pulveril, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 25 µg/dawkę	55 114	165 342 000	3 058 644,39 zł	10,13 zł	0,0185 zł	0,0219 zł
Serevent, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 25 µg/dawkę inhalacyjną	46 905	140 715 000	2 621 243,34 zł	21,06 zł	0,0186 zł	0,0256 zł
Serevent Dysk, proszek do inhalacji, 50 µg/dawkę inhalacyjną	91 109	273 327 000	5 105 354,94 zł	22,87 zł	0,0187 zł	0,0263 zł
Średni ważony koszt jednostkowy <sup>^</sup>					0,018 zł/µg	0,022 zł/µg

<sup>^</sup> wagę stanowi liczba zrefundowanych jednostek wg NFZ 23/03/2016.

Tabela 112. Substancja czynna: salbutamol ( NFZ 23/03/2016, MZ 25/02/2016).

Preparat	Liczba zrefundowanych		Wartość refundacji	Dopłata świadczeniobiorcy	Koszt jednostkowy	
	opakowań	µg			PPP	PPP+P
Aspulmo 100 µg/dawkę x 1 poj.a 200 dawek	43 599	871 980 000	419 163,22 zł	3,20 zł	0,0005 zł	0,0006 zł
Buventol Easyhaler 100 µg/dawkę x 200 daw. (inhalator proszkowy + poj. ochronny)	19 907	398 140 000	217 234,60 zł	16,11 zł	0,0005 zł	0,0014 zł
Buventol Easyhaler 200 µg/dawkę x 200 daw. (inhalator proszkowy + poj. ochronny)	5 716	228 640 000	131 808,37 zł	22,07 zł	0,0006 zł	0,0011 zł
Sabumalin 100 µg/dawkę x 1 poj. (200 dawek)	55 654	1 113 080 000	539 592,30 zł	3,20 zł	0,0005 zł	0,0006 zł
Ventolin 100 µg/dawkę x 1 poj.po 200 daw.	941 251	18 825 020 000	10 236 375,53 zł	3,20 zł	0,0005 zł	0,0007 zł
Średni ważony koszt jednostkowy <sup>^</sup>					0,001 zł/µg	0,001 zł/µg

<sup>^</sup> wagę stanowi liczba zrefundowanych jednostek wg NFZ 23/03/2016.

Tabela 113. Substancja czynna: Ipratropii bromidum ( NFZ 23/03/2016, MZ 25/02/2016).

Preparat	Liczba zrefundowanych		Wartość refundacji	Dopłata świadczeniobiorcy	Koszt jednostkowy	
	opakowań	dawek			PPP	PPP+P
Atrodil 20 dawek x 10 ml (200 daw.)	267 106	53 421 200	4 636 224,68 zł	3,56 zł	0,0868 zł	0,1046 zł
Atrovent N 200 dawek x 1 poj.po 10 ml (200 daw.)	1 228 355	245 671 000	21 404 412,98 zł	7,80 zł	0,0871 zł	0,1261 zł
Średni ważony koszt jednostkowy <sup>^</sup>					0,087 zł/dawka	0,122 zł/dawka

<sup>^</sup> wagę stanowi liczba zrefundowanych jednostek wg NFZ 23/03/2016.

Tabela 114. Substancja czynna: montelukast ( NFZ 23/03/2016, MZ 25/02/2016).

Preparat	Liczba zrefundowanych		Wartość refundacji	Dopłata świadczeniobiorcy	Koszt jednostkowy	
	opakowań	mg			PPP	PPP+P
Astmodil 10 mg x 28 tabl.	29 288	8 200 640	559 258,80 zł	8,18 zł	0,0682 zł	0,0974 zł
Astmodil 4 mg x 28 tabl.	21	2 352	161,16 zł	7,92 zł	0,0685 zł	0,1392 zł
Astmodil 5 mg x 28 tabl.	10	1 400	95,50 zł	8,84 zł	0,0682 zł	0,1314 zł
Milukante 5 mg x 28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	138 588	19 402 320	1 379 936,72 zł	9,98 zł	0,0711 zł	0,1424 zł
Milukante 10 mg x 28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	269 546	75 472 880	5 381 961,82 zł	10,33 zł	0,0713 zł	0,1082 zł
Milukante 4 mg x 28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	64 681	7 244 272	515 333,19 zł	8,16 zł	0,0711 zł	0,1440 zł
Monkasta 5 mg x 28 szt.	42 699	5 977 860	425 100,28 zł	8,84 zł	0,0711 zł	0,1343 zł

Preparat	Liczba zrefundowanych		Wartość refundacji	Dopłata świadczeniobiorcy	Koszt jednostkowy	
	opakowań	mg			PPP	PPP+P
Monkasta 4 mg x 28 szt.	13 705	1 534 960	109 189,98 zł	7,24 zł	0,0711 zł	0,1358 zł
Monkasta 10 mg x 28 szt.	156 616	43 852 480	3 096 704,76 zł	8,18 zł	0,0706 zł	0,0998 zł
Montelukast Aurobindo 10 mg x 28 tabl.	3 952	1 106 560	66 977,79 zł	7,26 zł	0,0605 zł	0,0865 zł
Montelukast Bluefish 4 mg x 28 tabl.	31 371	3 513 496	251 395,35 zł	4,07 zł	0,0716 zł	0,1079 zł
Montelukast Bluefish 5 mg x 28 tabl.	39 542	5 535 880	395 012,18 zł	4,76 zł	0,0714 zł	0,1054 zł
Montelukast Bluefish 10 mg x 28 tabl.	97 794	27 382 320	1 671 959,29 zł	7,16 zł	0,0611 zł	0,0866 zł
Montelukast Sandoz 10 mg x 28 tabl.	26 564	7 437 920	532 129,29 zł	13,85 zł	0,0715 zł	0,1210 zł
Montelukast Sandoz 4 mg x 28 tabl.	27 335	3 061 520	217 435,60 zł	8,38 zł	0,0710 zł	0,1458 zł
Montelukast Sandoz 5 mg x 28 tabl.	35 724	5 001 290	355 320,28 zł	9,98 zł	0,0710 zł	0,1423 zł
Promonta 4 mg x 28 tabl. (blis.)	6 890	771 680	54 996,20 zł	12,46 zł	0,0713 zł	0,1825 zł
Promonta 5 mg x 28 tabl. (blis.)	21 566	3 019 240	214 877,98 zł	11,34 zł	0,0712 zł	0,1522 zł
Promonta 10 mg x 28 tabl. (blis.)	185 124	51 834 720	3 654 193,27 zł	9,26 zł	0,0705 zł	0,1036 zł
Romilast 4 mg x 28 tabl.	2 330	260 960	17 238,07 zł	3,18 zł	0,0661 zł	0,0944 zł
Romilast 5 mg x 28 tabl.	6 726	941 640	61 188,72 zł	3,90 zł	0,0650 zł	0,0928 zł
Romilast 10 mg x 28 tabl.	2 268	635 040	38 779,48 zł	7,33 zł	0,0611 zł	0,0872 zł
Symlukast 10 mg x 28 szt. (4 blis.po 7 szt.)	3 750	1 050 000	65 698,55 zł	7,16 zł	0,0626 zł	0,0881 zł
Symlukast 4 mg x 28 szt. (4 blis.po 7 szt.)	2 363	264 656	18 561,16 zł	3,39 zł	0,0701 zł	0,1004 zł
Symlukast 5 mg x 28 szt. (4 blis.po 7 szt.)	4 553	637 420	44 836,67 zł	4,31 zł	0,0703 zł	0,1011 zł
Średni ważony koszt jednostkowy <sup>^</sup>					0,070 zł/mg	0,109 zł/mg

<sup>^</sup> wagę stanowi liczba zrefundowanych jednostek wg NFZ 23/03/2016.

Tabela 115. Substancja czynna: teofilina ( NFZ 23/03/2016, MZ 25/02/2016).

Preparat	Liczba zrefundowanych		Wartość refundacji	Dopłata świadczeniobiorcy	Koszt jednostkowy	
	opakowań	mg			PPP	PPP+P
Euphyllin CR retard 250 mg x 30 szt. (3 blis.po 10 szt.)	351 273	2 634 545 000	1 017 643,31 zł	4,41 zł	0,0004 zł	0,0010 zł
Euphyllin long 200 mg x 30 szt. (3 blis.po 10 szt.)	324 550	1 947 300 000	559 730,10 zł	6,35 zł	0,0003 zł	0,0013 zł
Euphyllin long 300 mg x 30 szt. (3 blis.po 10)	384 914	3 464 228 989	1 587 932,17 zł	6,60 zł	0,0005 zł	0,0012 zł

Preparat  (szt.)	Liczba zrefundowanych		Wartość refundacji	Dopłata świadczeniobiorcy	Koszt jednostkowy	
	opakowań	mg			PPP	PPP+P
Theospirex retard 150 mg x 50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	341 115	2 558 364 000	995 132,16 zł	5,57 zł	0,0004 zł	0,0011 zł
Theospirex retard 300 mg 300 mg x 50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	349 613	5 244 198 000	2 829 629,60 zł	4,00 zł	0,0005 zł	0,0008 zł
Theovent 300 mg x 50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	287 036	4 305 541 194	2 321 177,27 zł	4,09 zł	0,0005 zł	0,0008 zł
Średni ważony koszt jednostkowy <sup>^</sup>					0,0005 zł/mg	0,001 zł/mg

<sup>^</sup> wagę stanowi liczba zrefundowanych jednostek wg NFZ 23/03/2016.

### 3.4. Wycena świadczenia w zakresie gruźlicy i choroby płuc

Tabela 116. Wycena świadczenia w zakresie gruźlicy i choroby płuc w 2016 roku (NFZ IoU 2016).

Nazwa ośrodka	Miasto	Wycena punktu [zł]
WOJEWÓDZKIE CENTRUM MEDYCZNE "DOBRZYŃSKA"	Wrocław	9,2
ZAKŁAD LECZNICTWA AMBULATORIJNEGO	Strzelin	9,2
ZAKŁAD MEDYCZNY "DIAGMED PLUS" WE WŁOCŁAWKU UTWORZONY PRZEZ ZAKŁAD MEDYCZNY "DIAG MED PLUS" SP. Z O.O.	Włocławek	9,4
REGIONALNY SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. DR WŁADYSŁAWA BIEGAŃSKIEGO W GRUDZIĄDZU	Grudziądz	9,4
NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ "PRZYCHODNIA W JORDANOWIE"	Jordanów	8,45
UNIWERSYTECKIE LECZNICTWO SZPITALNE	Kraków-Śródmieście	9,3
SAMODZIELNE PUBLICZNE SANATORIUM GRUŻLICY I CHOROÓB PŁUC	Poniatowa	10
WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. STEFANA KARDYNAŁA WYSZYŃSKIEGO SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ	Lublin	10
NIEPUBLICZNY SPECJALISTYCZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ PORADNIA CHOROÓB PŁUC I GRUŻLICY	Nowa Sól	10
WIELOSPECJALISTYCZNY SZPITAL WOJEWÓDZKI W GORZOWIE WLKP. SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	Gorzów Wielkopolski	10
NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ "ISOX"	Kutno	9
SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ WIELUŃ	Wieluń	9
SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ GMINNY OŚRODEK ZDROWIA W BROCHOWIE	Brochów	10,5
CENTRALNY SZPITAL KLINICZNY MSW W WARSZAWIE	Warszawa	10,5
ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ PRZY ALEI	Głuchołazy	9,5

Nazwa ośrodka	Miasto	Wycena punktu [zł]
SZPITAL WOJEWÓDZKI W OPOLU - SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ	Opole	9
NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ "BOBROWA"	Bobrowa	9,1
WOJEWÓDZKI ZESPÓŁ SPECJALISTYCZNY W RZESZOWIE	Rzeszów	9,1
SPECJALISTYCZNA PORADNIA CHOROÓB PŁUC I GRUŻLICY	Białystok	9,09
SZPITAL WOJEWÓDZKI IM.KARDYNAŁA STEFANA WYSZYŃSKIEGO	Łomża	10,1
NZOZ PORADNIA CHOROÓB PŁUC I ALERGOLOGII	Słupsk	9,4
UNIWERSYTECKIE CENTRUM KLINICZNE	Gdańsk	8,9
NASZA PRZYCHODNIA-DWÓJKA SP. Z O.O.	Bytom	9
ZESPÓŁ WOJEWÓDZKICH PRZYCHODNI SPECJALISTYCZNYCH	Katowice	10
NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ "GRACA-MED" W SOBKOWIE	Sobków	8,42
ZESPÓŁ OPIEKI ZDROWOTNEJ W KOŃSKICH	Końskie	9
SAMODZIELNY PUBLICZNY ZESPÓŁ GRUŻLICY I CHOROÓB PŁUC	Olsztyn	9,3
"SZPITAL POWIATOWY SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ W PA-SŁĘKU"	Paślęk	9,3
NIEPUBLICZNY SPECJALISTYCZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ MEDIHELP PLUS	Ostrzeszów	9,2
SZPITAL KLINICZNY PRZEMIENIENIA PAŃSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU	Poznań-Stare Miasto	9,2
NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ ZIMNY	Choszczno	9,79
WOJEWÓDZKI OŚRODEK MEDYCyny PRACY - ZACHODNIOPOMORSKIE CENTRUM LECZENIA I PROFILAKTYKI SZCZECIN	Szczecin	9,49
Średnia wartość punktu		9,40

### 3.5. Wkład autorów w opracowanie raportu

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

### 3.6. Spis tabel

<i>Tabela 1. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie podstawowej</i> .....	17
 .....	26
 .....	27
Tabela 4. Porównanie wybranych charakterystyk wyjściowych chorych włączonych do badań dotyczących mepolizumabu oraz aktualnie uczestniczących w programie lekowym leczenia astmy ciężkiej omalizumabem. ....	35
Tabela 5. Średni wiek wyjściowy kohorty.....	36
Tabela 6. Odsetek chorych otrzymujących przewlekle OCS.....	37
Tabela 7. Odsetek chorych uzyskujących $\geq 50\%$ redukcję zużycia doustnych glikokortykosteroidów, badanie SIRIUS.....	38
 .....	39
Tabela 9. Średnia liczba klinicznie istotnych zaostrzeń astmy/pacjenta/rok (badanie MENSA).....	40
Tabela 10. Częstości klinicznie istotnych zaostrzeń astmy.....	42
 .....	43
<i>Tabela 12. Odsetki chorych przerywających leczenie mepolizumabem z jakiegokolwiek przyczyny w badaniach klinicznych</i> .....	44
<i>Tabela 13. Odsetki chorych przerywających leczenie mepolizumabem z jakiegokolwiek przyczyny – zakres zmienności</i> .....	45
<i>Tabela 14. Ocena śmiertelności związanej z astmą – wariant podstawowy</i> .....	46
<i>Tabela 15. Wyniki badania NRAD i zastosowanie w modelu</i> .....	47
<i>Tabela 16. Prawdopodobieństwa zgonów z powodu zaostrzeń astmy (na podstawie badań Watson 2007 i NRAD)</i> .....	48
<i>Tabela 17. Roczne prawdopodobieństwa zgonu w podziale na wiek i płeć w populacji Polski wg tablic trwania życia GUS dla 2014 roku</i> .....	48
<i>Tabela 18. Parametry modeli ryzyka wystąpienia powikłań przewlekłej terapii OCS</i> .....	50
<i>Tabela 19. Strategia wyszukiwania badań wtórnych dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z ciężką astmą (Embase)</i> .....	52
<i>Tabela 20. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z ciężką astmą (Pubmed)</i> .....	52
<i>Tabela 21. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z ciężką astmą z lat 2014-2016 (Embase)</i> .....	54
<i>Tabela 22. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z ciężką astmą z lat 2014-2016 (Pubmed)</i> .....	54
<i>Tabela 23. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z ciężką astmą z lat 2014-2016 (CEA Registry)</i> .....	55

Tabela 24. Zestawienie użyteczności raportowanych w odnalezionych publikacjach. ....	56
Tabela 25. Użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu. ....	59
Tabela 26. Utrata użyteczności związana z wystąpieniem klinicznie istotnych zaostrzeń astmy oraz czas jej naliczania w modelu. ....	60
Tabela 27. Utrata użyteczności (na cykl modelu) związana z wystąpieniem powikłań przewlekłej terapii OCS (Sullivan 2011). ....	61
.....	64
.....	66
Tabela 30. Koszt podania mepolizumabu (NFZ 10/2016). ....	66
Tabela 31. Koszty monitorowania w programie leczenia mepolizumabem (NFZ 10/2016). ....	67
Tabela 32. Koszt ryczałtu diagnostycznego – zakres zmienności. ....	67
Tabela 33. Koszty kwalifikacji i weryfikacji w programie leczenia mepolizumabem (NFZ 10/2016). ...	67
Tabela 34. Roczne koszty terapii mepolizumabem w ramach wnioskowanego programu lekowego (PPP/PPP+P). ....	68
Tabela 35. Udziały poszczególnych terapii stosowanych w ramach leczenia standardowego w populacji chorych na astmę ciężką (Panek 2016).....	69
Tabela 36. Dawkowanie leków stosowanych w ramach leczenia standardowego w populacji chorych na astmę ciężką. ....	70
Tabela 37. Oszacowanie % zmniejszenia dawki OCS podczas terapii mepolizumabem w badaniu SIRIUS. ....	72
Tabela 38. Przyjęte zmniejszenie dawki OCS podczas terapii mepolizumabem oraz omalizumabem. ....	72
Tabela 39. Koszt jednostkowy substancji czynnych stosowanych w ramach leczenia standardowego (MZ 25/02/2016, NFZ 23/03/2016).....	73
Tabela 40. Roczne koszty substancji czynnych wchodzących w skład leczenia standardowego w przeliczeniu na chorego.....	73
Tabela 41. Koszty leczenia standardowego – zakres zmienności.....	74
Tabela 42. Koszt wizyt ambulatoryjnych związanych z monitorowaniem leczenia standardowego (NFZ 109/2015).....	75
Tabela 43. Koszty monitorowania leczenia standardowego – zakres zmienności.....	75
Tabela 44. Łączne roczne koszty leczenia standardowego (PPP/PPP+P) – analiza podstawowa. ....	75
Tabela 45. Dawki produktu leczniczego Xolair (w miligramach na dawkę) podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 2 lub co 4 tygodnie (ChPL Xolair). ....	76
Tabela 46. Zużycie omalizumabu – dane zidentyfikowane w czasie szybkiego przeglądu baz danych medycznych.....	78
Tabela 47. Dawkowanie omalizumabu w Polsce.....	81

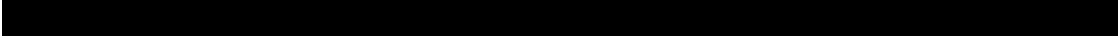



Tabela 48. Zużycie omalizumabu – publikacje z danymi umożliwiającymi oszacowanie średniej dawki omalizumabu na podstawie masy ciała i IgE.....	82
Tabela 49. Zużycie omalizumabu w analizie podstawowej oraz w analizie wrażliwości.....	85
Tabela 50. Cena leku Xolair® (NFZ 23/03/2016). ....	85
Tabela 51. Koszt omalizumabu – analiza podstawowa.....	86
Tabela 52. Średni koszt omalizumabu w przeliczeniu na pacjenta na cykl – analiza wrażliwości. ....	86
Tabela 53. Koszt podania omalizumabu (NFZ 10/2016) – analiza podstawowa.....	86
Tabela 54. Koszt podania omalizumabu (NFZ 10/2016) – analiza wrażliwości.....	87
Tabela 55. Koszty ryczałtu diagnostycznego w programie leczenia omalizumabem (NFZ 10/2016)....	87
Tabela 56. Koszt kwalifikacji i weryfikacji leczenia ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (NFZ 10/2016).....	87
Tabela 57. Roczne koszty terapii omalizumabem w ramach programu leczenia ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej – analiza podstawowa (PPP/PPP+P).....	87
<b>.....</b>	<b>88</b>
<b>.....</b>	<b>88</b>
<i>Tabela 59. Koszty hospitalizacji związanej z leczeniem zaostrzeń astmy w Polsce (NFZ 110/2015).....</i>	<i>90</i>
<i>Tabela 60. Koszty leczenia zaostrzeń w Polsce (na podst. Plisko 2003). ....</i>	<i>90</i>
Tabela 61. Koszt leków stosowanych w przypadku leczenia zaostrzenia astmy.....	91
Tabela 62. Koszt wizyt ambulatoryjnych związanych z leczeniem zaostrzenia astmy wymagającego zwiększenia dawek doustnych glikokortykosteroidów (NFZ 109/2015).....	91
Tabela 63. Łączny koszt leczenia zaostrzenia astmy wymagającego zwiększenia dawki OCS. ....	91
Tabela 64. Średni koszt leczenia zaostrzenia astmy.....	92
Tabela 65. Koszty leczenia zaostrzeń astmy – zakres zmienności.....	92
Tabela 66. Roczne koszty leczenia zaostrzeń astmy w przeliczeniu na pacjenta.....	93
Tabela 67. Koszty leczenia cukrzycy w Polsce (na podst. Novo Nordisk 2013, Novo Nordisk 2014). ...	96
Tabela 68. Koszty leczenia osteoporozy w Polsce (na podst. Czerwiński 2015). ....	97
Tabela 69. Koszty leczenia zawału serca w Polsce (na podst. AMI-PL Group 2014). ....	98
Tabela 70. Koszty leczenia zaćmy w Polsce (na podst. Garbacka 2014). ....	98
Tabela 71. Koszty leczenia choroby wrzodowej w Polsce (NFZ 110/2015).....	99
Tabela 72. Koszty leczenia powikłań przewlekłej terapii OCS (PPP/PPP+P) – zakres zmienności.....	99
<i>Tabela 73. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej. ....</i>	<i>100</i>
<i>Tabela 74. Zestawienie wyników dla grupy SoC w modelu ekonomicznym Mepo vs model dla Oma (NICE TA278).....</i>	<i>105</i>
<i>Tabela 75. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla mepolizumabu– Embase.....</i>	<i>106</i>

<i>Tabela 76. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla mepolizumabu – Pubmed. ....</i>	107
<i>Tabela 77. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla mepolizumabu – Cochrane Library ...</i>	107
<i>Tabela 78. Charakterystyka metodyki i wyników badań włączonych do przeglądu badań ekonomicznych. ....</i>	109
<i>Tabela 79. Charakterystyka populacji w badaniu ekonomicznym GID-TAG519b (mepolizumab vs SoC). ....</i>	110
<i>Tabela 80. Charakterystyka metodyki i wyników badań włączonych do przeglądu badań ekonomicznych – GID-TAG519b. ....</i>	111
<i>Tabela 81. Charakterystyka metodyki i wyników badań włączonych do przeglądu badań ekonomicznych – ICER 2016. ....</i>	112
<i>Tabela 82. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia, przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie rocznym (PPP/PPP+P, z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)) - Mepo + SoC vs Oma + SoC. ....</i>	114
<i>Tabela 83. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia, przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie rocznym (PPP/PPP+P, z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)) - Mepo + SoC vs Oma + SoC. ....</i>	114
<i>Tabela 84. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia, przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim (PPP/PPP+P, z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)) - Mepo + SoC vs SoC. ....</i>	115
<i>Tabela 85. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia, przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim (PPP/PPP+P, bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)) - Mepo + SoC vs SoC. ....</i>	115
<i>Tabela 86. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia ciężkiej, opornej na leczenie astmy alergicznej. ....</i>	116
<i>Tabela 87. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia ciężkiej, opornej na leczenie astmy alergicznej – wariant skorygowany względem populacji leczonej Oma. ....</i>	117
<i>Tabela 88. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: Mepo + SoC vs Oma + SoC (analiza podstawowa; z RSS). ....</i>	119
<i>Tabela 89. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: Mepo + SoC vs Oma + SoC (analiza podstawowa; bez RSS). ....</i>	120
<i>Tabela 90. Oszacowanie progowej ceny produktu Nucala® w CMA. ....</i>	122
<i>Tabela 91. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: Mepo + SoC vs SoC (analiza podstawowa; z RSS). ....</i>	122
<i>Tabela 92. Oszacowanie progowej ceny produktu Nucala® (z RSS/bez RSS) w CUA. ....</i>	125
<i>Tabela 93. Określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia, i ich uzasadnienie. ....</i>	127
<i>Tabela 94. Rozkłady prawdopodobieństw założone w probabilistycznej analizie wrażliwości. ....</i>	135
<i>Tabela 95. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Mepo + SoC vs Oma + SoC (PPP; z RSS). ....</i>	137

Tabela 96. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Mepo + SoC vs Oma + SoC (PPP+P; z RSS).....	138
Tabela 97. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Mepo + SoC vs Oma + SoC (PPP; bez RSS).....	140
Tabela 98. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Mepo + SoC vs Oma + SoC (PPP+P; bez RSS).	141
Tabela 99. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Mepo + SoC vs SoC (PPP; z RSS). .....	143
Tabela 100. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Mepo + SoC vs SoC (PPP+P; z RSS). .....	150
Tabela 101. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Mepo + SoC vs SoC (PPP; bez RSS). .....	154
Tabela 102. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Mepo + SoC vs SoC (PPP+P; bez RSS). .....	161
Tabela 103. Wyniki PSA (PPP; z RSS). .....	165
Tabela 104. Wyniki PSA (PPP; bez RSS). .....	167
Tabela 105. Porównanie parametrów modelu ekonomicznego dla mepolizumabu. ....	187
Tabela 106. Wartości wskaźników CUR dla porównania Mepo + SoC vs Oma + SoC (analiza podstawowa; z RSS).....	189
Tabela 107. Wartości wskaźników CUR dla porównania Mepo + SoC vs Oma + SoC (analiza podstawowa; bez RSS). .....	190
Tabela 108. Substancja czynna: prednizon ( NFZ 23/03/2016, MZ 25/02/2016). .....	191
Tabela 109. Substancja czynna: beklametazon ( NFZ 23/03/2016, MZ 25/02/2016). .....	191
Tabela 110. Substancja czynna: formoterol ( NFZ 23/03/2016, MZ 25/02/2016). .....	191
Tabela 111. Substancja czynna: salmeterol ( NFZ 23/03/2016, MZ 25/02/2016). .....	192
Tabela 112. Substancja czynna: salbutamol ( NFZ 23/03/2016, MZ 25/02/2016). .....	193
Tabela 113. Substancja czynna: lpratripii bromidum ( NFZ 23/03/2016, MZ 25/02/2016). .....	193
Tabela 114. Substancja czynna: montelukast ( NFZ 23/03/2016, MZ 25/02/2016). .....	193
Tabela 115. Substancja czynna: teofilina ( NFZ 23/03/2016, MZ 25/02/2016). .....	194
Tabela 116. Wycena świadczenia w zakresie gruźlicy i choroby płuc w 2016 roku (NFZ IoU 2016)...	195

### 3.7. Spis wykresów

Wykres 1. Schemat modelu zastosowanego w analizie.....	32
 .....	39
Wykres 3. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji.....	53
Wykres 4. Diagram opisujący proces wyszukiwania pierwotnych badań użyteczności.....	55
Wykres 5. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań ekonomicznych.....	108
Wykres 6. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: Mepo + SoC vs Oma + SoC (analiza podstawowa; z RSS).....	120
Wykres 7. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: Mepo + SoC vs Oma + SoC (analiza podstawowa; bez RSS).....	121
Wykres 8. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: Mepo + SoC vs SoC (analiza podstawowa; PPP; z RSS).....	123
Wykres 9. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: Mepo + SoC vs SoC (analiza podstawowa; bez RSS).....	124
Wykres 10. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: Mepo + SoC vs SoC (analiza podstawowa; PPP; bez RSS).....	124
Wykres 11. Względna różnica kosztów w kolejnych wariantach analizy wrażliwości (PPP; z RSS).....	138
Wykres 12. Względna różnica kosztów w kolejnych wariantach analizy wrażliwości (PPP+P; z RSS).....	139
Wykres 13. Względna różnica kosztów w kolejnych wariantach analizy wrażliwości (PPP; bez RSS).....	140
Wykres 14. Względna różnica kosztów w kolejnych wariantach analizy wrażliwości (PPP+P; bez RSS).....	141
Wykres 15. Zmiany wartości parametrów ICUR względem analizy podstawowej (PPP; z RSS).....	146
 .....	147
Wykres 17. Zmiany wartości parametrów ICUR względem analizy podstawowej (PPP; bez RSS).....	157
Wykres 18. Wartości parametrów ICUR w kolejnych wariantach analizy wrażliwości (PPP; bez RSS).....	158
Wykres 19. Wykres rozrzutu wartości średnich dla wyników analizy kosztów-użyteczności (PPP, z RSS).....	165
Wykres 20. Wykres rozrzutu wyników inkrementalnych analizy kosztów-użyteczności (PPP, z RSS).....	166
Wykres 21. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności terapii Mepo + SoC względem SoC (PPP, z RSS).....	167
Wykres 22. Wykres rozrzutu wartości średnich dla wyników analizy kosztów-użyteczności (PPP, bez RSS).....	168
Wykres 23. Wykres rozrzutu wyników inkrementalnych analizy kosztów-użyteczności (PPP, bez RSS).....	168

Wykres 24. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności terapii Mepo + SoC względem SoC (PPP, bez RSS). ..... 169